

Aus dem Physiologischen Institut
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. K. J. Ullrich und
Professor: Dr. med. O. H. Gauer

Bilanz- und Mikropunktionsunter-
suchungen über den Einfluß von
Adrenalektomie und von Corticoiden
auf die renale Wasserausscheidung
der Ratte

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Jürgen Peter Brecht
aus Malchow in Mecklenburg

1960

Aus dem Physiologischen Institut
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. K. J. Ullrich und
Professor: Dr. med. O. H. Gauer

Bilanz- und Mikropunktionsunter-
suchungen über den Einfluß von
Adrenalektomie und von Corticoiden
auf die renale Wasserausscheidung
der Ratte

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Jürgen Peter Brecht
aus Malchow in Mecklenburg

Dekan: Professor Dr. med. Hans W. Spier

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Klaus Hierholzer

Korreferent: Professor Dr. med. Otto H. Gauer

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 26. 3. 68



1. Einleitung	1
2. Die deutsche Literatur	2
3. Die deutsche Literatur	3
4. Die deutsche Literatur	4
5. Die deutsche Literatur	5

Diese Arbeit wurde zum Teil aus Mitteln
der Deutschen Forschungsgemeinschaft finanziert.

6. Die deutsche Literatur	6
7. Die deutsche Literatur	7
8. Die deutsche Literatur	8
9. Die deutsche Literatur	9
10. Die deutsche Literatur	10
11. Die deutsche Literatur	11
12. Die deutsche Literatur	12
13. Die deutsche Literatur	13
14. Die deutsche Literatur	14
15. Die deutsche Literatur	15
16. Die deutsche Literatur	16
17. Die deutsche Literatur	17
18. Die deutsche Literatur	18
19. Die deutsche Literatur	19
20. Die deutsche Literatur	20
21. Die deutsche Literatur	21
22. Die deutsche Literatur	22
23. Die deutsche Literatur	23
24. Die deutsche Literatur	24
25. Die deutsche Literatur	25
26. Die deutsche Literatur	26
27. Die deutsche Literatur	27
28. Die deutsche Literatur	28
29. Die deutsche Literatur	29
30. Die deutsche Literatur	30
31. Die deutsche Literatur	31
32. Die deutsche Literatur	32
33. Die deutsche Literatur	33
34. Die deutsche Literatur	34
35. Die deutsche Literatur	35
36. Die deutsche Literatur	36
37. Die deutsche Literatur	37
38. Die deutsche Literatur	38
39. Die deutsche Literatur	39
40. Die deutsche Literatur	40
41. Die deutsche Literatur	41
42. Die deutsche Literatur	42
43. Die deutsche Literatur	43
44. Die deutsche Literatur	44
45. Die deutsche Literatur	45
46. Die deutsche Literatur	46
47. Die deutsche Literatur	47
48. Die deutsche Literatur	48
49. Die deutsche Literatur	49
50. Die deutsche Literatur	50
51. Die deutsche Literatur	51
52. Die deutsche Literatur	52
53. Die deutsche Literatur	53
54. Die deutsche Literatur	54
55. Die deutsche Literatur	55
56. Die deutsche Literatur	56
57. Die deutsche Literatur	57
58. Die deutsche Literatur	58
59. Die deutsche Literatur	59
60. Die deutsche Literatur	60
61. Die deutsche Literatur	61
62. Die deutsche Literatur	62
63. Die deutsche Literatur	63
64. Die deutsche Literatur	64
65. Die deutsche Literatur	65
66. Die deutsche Literatur	66
67. Die deutsche Literatur	67
68. Die deutsche Literatur	68
69. Die deutsche Literatur	69
70. Die deutsche Literatur	70
71. Die deutsche Literatur	71
72. Die deutsche Literatur	72
73. Die deutsche Literatur	73
74. Die deutsche Literatur	74
75. Die deutsche Literatur	75
76. Die deutsche Literatur	76
77. Die deutsche Literatur	77
78. Die deutsche Literatur	78
79. Die deutsche Literatur	79
80. Die deutsche Literatur	80
81. Die deutsche Literatur	81
82. Die deutsche Literatur	82
83. Die deutsche Literatur	83
84. Die deutsche Literatur	84
85. Die deutsche Literatur	85
86. Die deutsche Literatur	86
87. Die deutsche Literatur	87
88. Die deutsche Literatur	88
89. Die deutsche Literatur	89
90. Die deutsche Literatur	90
91. Die deutsche Literatur	91
92. Die deutsche Literatur	92
93. Die deutsche Literatur	93
94. Die deutsche Literatur	94
95. Die deutsche Literatur	95
96. Die deutsche Literatur	96
97. Die deutsche Literatur	97
98. Die deutsche Literatur	98
99. Die deutsche Literatur	99
100. Die deutsche Literatur	100

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	<u>Seite</u>
A. Einleitung	4
B. Methodik	6
1. Wahl der Versuchstiere	6
2. Clearance-Untersuchungen	7
3. Mikropunktionsuntersuchungen	8
4. Dosierung der Corticoide	12
C. Ergebnisse	13
1. Wasserbelastungsversuche	13
a) Zeitliche Entwicklung der verzögerten Wasserausscheidung	13
b) Einfluß von Corticosteroiden auf die verzögerte Wasserausscheidung	13
2. Bestimmung der Inulin-Clearance	17
3. Messung der Wasserpermeabilität distaler Konvolute.	17
a) Osmotischer Angleich, kryoskopische Methode	17
b) Osmotischer Angleich, Inulin-Methode	20
c) Berechnung der Filtrationspermeabilität	21
4. Messung der Wasserpermeabilität proximaler Konvolute	24
5. Tabellen	26
D. Diskussion	40
E. Zusammenfassung	
F. Literatur	

A. Einleitung

Nebenniereninsuffiziente Menschen und Tiere reagieren auf Wasserzufuhr mit einer verzögerten Wasserausscheidung (28, 68). Diese Störung entwickelt sich innerhalb von Tagen nach der Nebennierenexstirpation (68, 74, 83) und läßt sich durch Glucocorticoids substitution normalisieren (29, 30, 31). Auf der Basis der beobachteten Wasserausscheidungsstörung entwickelten Robinson, Power und Kepler (58, 75) einen Wasserbelastungsversuch, der klinisch als Nebennierenrindenfunktionstest angewendet wird.

Trotz zahlreicher Untersuchungen ist der Mechanismus der Wasserausscheidungsstörung im einzelnen nicht aufgeklärt (13, 20, 27, 51, 54, 74, 83, 102; weitere Literatur bei 29, 31, 48, 68).

Die bei adrenaletomierten Ratten nachgewiesene Verzögerung der Wasserresorption aus dem Magen-Darm-Trakt (28, 67, 82) kann nicht als einzige Ursache der Hemmung der Wasserdiurese in Betracht kommen, da eine verzögerte Wasserausscheidung auch nach intravenöser oder intraperitonealer Flüssigkeitszufuhr bestehen bleibt (6, 28, 29, 58, 68, 74).

Auch eine Störung der Verteilung des exogen zugeführten Wassers auf den extrazellulären und den intrazellulären Raum kann nicht allein für die Hemmung der Wasserdiurese verantwortlich sein (67). Die durch Adrenaletomie in Leber und Skelettmuskulatur verursachte Flüssigkeitsverschiebung von extrazellulär nach intrazellulär (23) wird durch Kochsalzzufuhr größtenteils rückgängig gemacht (79). Die Hemmung der Wasserdiurese ist dagegen sowohl bei salzverarmten als auch bei salzreich ernährten adrenaletomierten Ratten nachweisbar (28, 30, 31, 37, 61, 66, 68, 82, 83). Daher kann die Hemmung der Wasserdiurese ihre Hauptursache nicht in einer pathologischen Flüssigkeitsverteilung haben, sondern sie muß vorwiegend durch eine renale Störung bedingt sein.

Da zwischen der Größe der glomerulären Filtrationsrate und der durch exogene Flüssigkeitszufuhr auslösbaren Wasserdiurese weder bei adrenaletomierten noch bei hormonsubstituierten adrenaletomierten Tieren (7, 8, 9, 19, 39, 51, 61, 68) eine gesetzmäßige Beziehung nachweisbar ist, müssen unter den renalen Ursachen tubuläre Veränderungen vermutet werden, die eine vermehrte Wasserresorption bedingen (8, 9, 51, 52, 61, 76).

Um diese Veränderungen zu analysieren wurde an Kontrollratten mit intakten Nebennieren und an adrenaletomierten Ratten mit typisch verzögerter Wasserausscheidung in Mikroperfusionsexperimenten die Wasserpermeabilität proximaler und distaler Tubulusabschnitte untersucht. Dabei wurde der osmotische Angleich hypotoner Perfusionslösungen nach der Methode von Ullrich und Mitarb. (94) gemessen, ferner der transtubuläre Nettowasserfluß aus dem Anstieg der Inulinkonzentration in der Perfusionsflüssigkeit ermittelt. Außerdem wurde in parallelen Versuchen die Inulin-Clearance beider Tiergruppen bestimmt.

Zunächst konnte in Übereinstimmung mit früheren Untersuchern (8, 19, 39) festgestellt werden, daß bei adrenaletomierten Ratten die glomeruläre Filtrationsrate deutlich vermindert ist. Ferner zeigte sich, daß in der Nebennierenrindeninsuffizienz die distale osmotische Wasserpermeabilität erhöht ist, und daß diese Störung durch die Corticoide Cortison und Dexamethason wieder aufgehoben werden kann. Im Bereich des proximalen Konvolutes ließen sich keine Unterschiede beobachten. Da d-Aldosteron im Wasserbelastungsversuch keine Wirkung hatte, lassen die vorgelegten Untersuchungsergebnisse den Schluß zu, daß die Wasserdiuresehemmung nach Adrenaletomie durch das Fehlen von Glucocorticoiden bedingt ist. Die Befunde bilden eine experimentelle Stütze für die Hypothese einer von ADH unabhängigen Permeabilitätsänderung der distalen Tubuluszellen unter dem Einfluß von Glucocorticoiden.

B. Methodik

1.) Wahl der Versuchstiere

Die vorliegenden Experimente wurden an 140 - 225 g schweren männlichen Albinoratten (Inzuchtstämme F. W. 49 und Charles River) durchgeführt. Die Tiere wurden mit Altromin-R Rattenpreßfutter ernährt. Die adrenalectomierten Ratten erhielten an Stelle von Trinkwasser eine 0,9 %-ige NaCl-Lösung.

Die bilaterale Adrenalectomie der Versuchstiere erfolgte in leichter Äthernarkose durch Lumbalschnitte. Unter sorgfältiger Schonung der Nieren wurden die Nebennieren in ihrer Kapsel exstirpiert. Als Kontrolltiere dienten nichtoperierte Ratten mit intakten Nebennieren; scheinoperierte Ratten wurden nicht verwandt, da sich in Vorversuchen ergeben hatte, daß bereits bei teiladrenalectomierten Tieren eine normale Wasserausscheidungsfähigkeit erhalten bleibt.

Clearance- und Mikropunktionsexperimente wurden frühestens 8 Tage nach der Adrenalectomie durchgeführt, und zwar nur an solchen Tieren, die die typischen Elektrolytstörungen aufwiesen (Erniedrigung der Na-Konzentration und Erhöhung der K-Konzentration des Plasmas, sowie einen gegenüber Kontrollratten erhöhten Na/K-Quotienten im Urin (vgl. 41, 42, 98, 99)) und deren Wasserausscheidung gegenüber Kontrolltieren deutlich verzögert war. Um die Wasserausscheidung zu prüfen, erhielten nüchterne Ratten 5 ml Leitungswasser pro 100 g Körpergewicht mit Hilfe einer Magensonde verabreicht. Unmittelbar danach wurde das Körpergewicht bestimmt und durch weitere Wägungen in Abständen von 20 - 30 Minuten die Zeit ermittelt, zu der 50 % des zugeführten Wassers ausgeschieden waren (Abb. 1). Durch Perspiratio insensibilis und durch Defäkation bedingte Gewichtsänderungen wurden nicht besonders berücksichtigt. Die absoluten Gewichtsänderungen nach oraler Wasserverabreichung und vor allem die hier interessierenden Unterschiede zwischen beiden Tiergruppen waren zu groß, um dadurch in ihrer Aussagekraft wesent-

lich beeinflusst zu werden. Für Kontrollratten und adrenalectomierte Ratten wurde die mittlere Halbwertszeit der Wasserausscheidung und deren mittlerer Fehler S.D. und S.E. berechnet. Die Beurteilung der Unterschiede zweier Mittelwerte erfolgte mit Hilfe des t-Testes nach vorausgegangener Vorprobe von Fischer.

2.) Clearance-Untersuchungen

Als Maß der glomerulären Filtrationsrate wurde die Inulin-Clearance gemessen. Die Tiere wurden mit Inaktin narkotisiert (Dosis: intakte Ratten 100 mg/kg Körpergewicht i.p.; adrenalectomierte Ratten etwa 40 - 60 mg/kg Körpergewicht i.p.), lagen während der Versuche auf einem regelbar beheizten Operationstisch und atmeten durch Trachealkanülen. In beide Venae jugulares wurden Polyäthylenkatheter eingebunden, wovon der linke zur Dauerinfusion und der rechte zur Blutentnahme diente. Um den Totraum beim Sammeln des Urins möglichst klein zu halten, wurde die Harnblase ganz freigelegt und nach vorsichtiger Inzision am oberen Harnblasenpol ein 0,1 mm weiter und 3,5 cm langer Polyäthylenschlauch eingebunden.

Als Primärdosis erhielten die Ratten 0,1 ml/100 g Körpergewicht einer 10 %-igen Inulinlösung (Präparat: Deutsche Laevosangesellschaft). Anschließend erfolgte die Dauerinfusion (Unita Infusionspumpe, Braun, Melsungen) einer isotonen NaCl-Lösung, der 2 g Inulin bzw. bei adrenalectomierten Ratten 1 g Inulin pro 100 ml zugesetzt waren. Die Infusionsrate betrug 1,1 - 1,6 ml/h und 100 g Körpergewicht. Auf diese Weise wurde nach etwa 60 Minuten eine konstante Inulinplasmakonzentration zwischen 30 und 90 mg/100 ml erzielt.

Zu Beginn und Ende der 20-minütigen Clearanceperioden erfolgte die Entnahme von etwa 30×10^{-3} ml Blut aus der V. jugularis direkt in eine mit Heparin vorbehandelte 1,2 mm weite Glaskapillare, die zugeschmolzen und sofort zentrifugiert wurde. Der Urin wurde in Mikroteströhrchen (Beckmann) unter

Öl aufgefangen und seine Menge gravimetrisch gemessen. Die chemische Bestimmung der Inulinkonzentration in Urin und Plasma erfolgte kolorimetrisch nach Führ (25) und Hilger und Mitarb. (43) mit Anthronreagens. Alle Probeanalysen erfolgten am Versuchstag in Duplikaten. Für jeden Versuch wurden neue Eichkurven hergestellt. Die Ausbeute (recovery) von zugesetztem Inulin betrug in Urin und Plasma in dem interessierenden Konzentrationsbereich 98,5 bis 102,0 %. Zur Eiweißfällung wurde eine 10 %-ige ZnSO_4 -Lösung und eine 5 n NaOH-Lösung verwendet, die den Proben wie folgt zugesetzt wurden:

25×10^{-3} ml H_2O
 5×10^{-3} ml Plasma oder Urin
 5×10^{-3} ml ZnSO_4
 5×10^{-3} ml NaOH

Davon wurden 10×10^{-3} ml Überstand mit 200×10^{-3} ml Anthronreagens in Mikroteströhrchen (Beckmann) 10 Minuten in einem Wasserbad von 55°C zur Farbreaktion gebracht und der entstandene grüne Farbstoff im Beckmannspektrophotometer (Modell DU) bei 620 m μ Wellenlänge photometriert. Wir verwendeten dazu die von Hilger und Mitarb. (43) beschriebenen Mikrokuvetten.

3.) Mikropunktionsuntersuchungen

Während der Mikropunktionsuntersuchungen lagen die narkotisierten Ratten wie bei den Clearance-Experimenten auf regelbar beheizten Operationstischen. Die linke Niere war durch einen Flankenschnitt freigelegt und wie von Wirz beschrieben (103) in einem Plexiglasschälchen immobilisiert. Um ein Austrocknen der freigelegten Niere zu vermeiden, wurde die Nierenoberfläche mit Mineralöl von 37°C bedeckt. Zur Beleuchtung der Nierenoberfläche diente eine Leitz-Monla-Lampe. Die Betrachtung der Nierenoberfläche erfolgte mit einem Leitz-Stereomikroskop bei 100-facher Vergrößerung. Die Punktionskapillaren mit $8 - 12 \times 10^{-3}$ mm Spitzendurchmesser wurden mit Hilfe von Leitz-Mikromanipulatoren an die corticalen Tubuli herangeführt. Der mitt-

lere Blutdruck wurde in der Arteria carotis mit Hilfe eines Statham-Elementes und eines Direktschreibers (Physioscript-Schwarzer) registriert.

Die tubuläre Filtrationspermeabilität wurde mit der von Ullrich und Mitarb. angegebenen Methode gemessen (94). Es handelt sich dabei um die Perfusion einzelner proximaler bzw. distaler Tubulusschlingen mit hypotonen Lösungen und die Messung des durch den transtubulären Wasserausstrom bedingten osmotischen Angleichs des Perfusates an die Osmolalität des Plasmas. Im distalen Konvolut wurde gleichzeitig der Anstieg der Konzentration von ^{14}C -Inulin gemessen und daraus der transtubuläre Nettowasserfluß aus dem perfundierten Segment berechnet.

Die Tubulusdurchströmung erfolgte mit einer Mikroperfusionspumpe (Konstruktion und Methode nach Sonnenberg und Mitarb.) (88)), die auf einem Mikromanipulator befestigt war. Die Eichung der Pumpe erfolgte durch Verdrängung einer radioaktiven ^{14}C -Inulin-Lösung. Die Perfusionsrate betrug 16×10^{-6} ml/Minute.

Zunächst wurde nach i.v. Injektion von Lissamingrün eine möglichst lange Tubulusstrecke zur Perfusion ausgesucht und der Zustrom von Glomerulumfiltrat zu dieser durch glomerulumnahe Injektion eines Öltröpfchens blockiert. Dann wurde die Mikroperfusionskapillare behutsam in das Tubuluslumen eingestochen und aus dem durchströmten Tubulus weiter stromabwärts mit einer zweiten Kapillare ein Teil der Perfusionsflüssigkeit zur Analyse entnommen.

Die Strecke zwischen der Infusions- und der Entnahmestelle wurde mit Latex gefüllt und nach dem Versuch wie von Bott (10) beschrieben an der marcerierten und dissezierten Niere unter einem Binokularmikroskop ausgemessen.

Perfusionslösungen:

Distales Konvolut (intakte Ratten):

Lösung 1: 35 mÄq/l NaCl (ohne Mannitzusatz)

Lösung 2: 35 mÄq/l NaCl + 110 mOsmol/l Mannit

Distales Konvolut (adrenalektomierte Ratten):

Lösung 3: 75 mÄq/l NaCl (ohne Mannitzusatz)

Lösung 4: 75 mÄq/l NaCl + 30 mOsmol/l Mannit

Proximales Konvolut (intakte und adrenalektomierte Ratten):

Lösung 5: 100 mÄq/l NaCl + 20 mOsmol/l Mannit

Lösung 6: 100 mÄq/l NaCl + 50 mOsmol/l Mannit

Die Natriumkonzentration der Perfusionslösung entsprach damit der Gleichgewichtskonzentration der jeweiligen Tiergruppe im proximalen Konvolut bzw. am Anfang des distalen Konvolutes (Kashgarian und Mitarb. (47), Hierholzer und Mitarb. (41)). Die Lösungen enthielten ferner 0,1 % Lissamingrün zur Markierung des perfundierten Tubulussegmentes und ^{14}C -Carboxyl-Inulin (New England Nuclear Corporation, spezifische Aktivität 3,55 $\mu\text{C}/\text{mg}$). Kalium wurde den Perfusionslösungen nicht zugesetzt.*) Die aus den Gefrierpunktserniedrigungen berechneten Osmolalitäten dieser Testlösungen betrugen im Mittel:

1) ca. 95 mOsmol/l

2) ca. 205 mOsmol/l

3) ca. 175 mOsmol/l

4) ca. 205 mOsmol/l

5) ca. 230 mOsmol/l

6) ca. 255 mOsmol/l

(aktuelle Werte s. Tabellen 6 - 9 und 11 - 12).

Analyse des Perfusates und der stromabwärts mittels Mikropunktionskapillare reaspierten Perfusionsflüssigkeit:

a) ^{14}C -Inulin: Die Flüssigkeitsprobe (ca. 8×10^{-6} ml) wurde direkt in eine Plastikviole überführt, in die zuvor 1,0 ml

*) Bei der flammenphotometrischen Analyse der reaspierten Flüssigkeit ergab sich, daß die Kalium-Konzentration auf ca. 1 - 4 mÄq/l angestiegen war. Dieser Anstieg war bei beiden Tiergruppen infolge der kurzen Kontaktzeit nicht unterschiedlich.

Aqua dest. eingeführt worden war. Darauf erfolgte Zugabe von 10 ml Scintillationsflüssigkeit (Zusammensetzung: 100 ml Dioxan, 10 g Naphthalin, 1 g PPO (2,5 Diphenyloxazol) und 25 g POPOP (4 Methyl-5-Phenyloxazol)) und Messung der Betaemission in einem Packard Liquid Scintillationsspektrometer (Modell 314 EX). Es wurden jeweils mindestens 5.000 Impulse ausgezählt.

- b) Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung der Flüssigkeitsproben erfolgte unmittelbar nach Entnahme der Mikropunktionsproben kryoskopisch nach Ramsay (72). Im gleichen Ansatz wurde je eine Plasma- und eine Wasserprobe mitanalytisiert. Die Probengröße betrug $0,5 - 1 \times 10^{-6}$ ml.
- c) Die Bestimmung der Natriumkonzentration erfolgte mikroflammenphotometrisch (104) mit Hilfe des von W. Hampel nach den Angaben von Müller (63) und Malnic und Mitarb. (62) gebauten Gerätes.

Die Natrium- und Kalium-Konzentrationen von Plasma und Urin wurden mit dem Flammenphotometer (Eppendorf) gemessen.

Der prozentuale osmotische Angleich (A) ist definiert als:

$$A = \frac{C_{TF} - C_{Pu}}{C_{Pl} - C_{Pu}} \cdot 100 \quad (1)$$

C_{TF} = Osmolalität der reaspirierten Perfusionslösung,

C_{Pu} = Osmolalität der injizierten Perfusionslösung,

C_{Pl} = Osmolalität des Plasmas.

Die Bestimmung von C_{TF} erfolgte

- 1) durch direkte Gefrierpunktmessung in der reaspirierten Perfusionslösung (= kryoskopische Methode)
- 2) durch Berechnung aus dem Anstieg ^{14}C -Inulinkonzentration (Inulin-Methode).

Die mit beiden Verfahren erhaltenen Werte wurden analog dem

Vorgehen von Ullrich und Mitarb. (94) in einem semilogarithmischen Koordinatensystem eingetragen. Die aus den Einzelwerten der verschiedenen Tiergruppen berechneten Regressionsgeraden ($y = -bx + 1$) wurden mit Hilfe des t-Testes auf ihre Unterschiede geprüft.

4.) Dosierung der Corticoide

In den vorliegenden Untersuchungen wurden die Wirkungen folgender Corticoide geprüft:

1) Cortisonacetat-Kristallsuspension (Cortison-Hoechst)

- a) im akuten Versuch 2,5 mg/100 g Körpergewicht intramuskulär als einmalige Dosis 60 Minuten vor Versuchsbeginn,
- b) im chronischen Versuch 2,5 mg/100 Körpergewicht . 24 h am 1. und am 2. Tag, ab dem 3. Tag 1,25 mg/100 g Körpergewicht . 24 h i.m.

2) Dexamethason (Hemisulfatnatrium, Dexascheron Schering)

in einer Dosierung von 0,05 mg bzw. 0,25 mg/100 g Körpergewicht . 24 h (ab 3. Tag 0,125 mg/100 g Körpergewicht . 24 h) i.m.

3) d-Aldosteron

- a) d-Aldosteron-Trimethylacetat in öliger Lösung (CIBA) in einer Dosierung von 7,5 µg/100 g Körpergewicht . 24 h i.m.
- b) d-Aldosteron in Glucose gelöst (Aldocorten CIBA) 7,5 µg/100 g Körpergewicht . 24 h subcutan als zusätzliche Dosis zu a) an Tagen mit Wasserbelastungsversuchen.

C. Ergebnisse

1.) Wasserbelastungsversuche

a) Zeitliche Entwicklung der verzögerten Wasserausscheidung:

Auf die Gabe von 5 ml Wasser pro 100 g Körpergewicht reagierten nichtoperierte Kontrollratten mit einer schnell einsetzenden Wasserdurese, wodurch ihr Körpergewicht nach 90 ± 2 Minuten wieder auf den Ausgangswert vor Versuchsbeginn absank (Abb. 1). Die bei intakten Ratten ermittelte Zeit für die 50 %-ige Wasserausscheidung betrug $t_{1/2} = 51 \pm 2$ Minuten ($n = 40$), während adrenalectomiert Ratten, 6 Tage nach der Operation, die Hälfte der verabreichten Wassermenge erst nach 195 ± 14 Minuten ($n = 30$) ausgeschieden hatten. Der Unterschied dieser Mittelwerte ist statistisch signifikant ($P < 0,001$). Wie aus Tab. 1 hervorgeht, entwickelt sich diese Wasserausscheidungsverzögerung allmählich und erreicht nach ca. 6 Tagen ihre volle Ausbildung. Dies ist in Übereinstimmung mit Erfahrungen früherer Untersucher (Lit. bei 11, 28, 66, 68).

b) Der Einfluß von Corticosteroiden auf die verzögerte Wasserausscheidung:

Cortison:

In Abb. 2 ist die Wirkung von Cortisonacetat auf die verzögerte Wasserausscheidung von 10 adrenalectomierten Ratten dargestellt. 10 Tage nach der Operation war die Halbwertszeit der Wasserausscheidung in charakteristischer Weise auf $t_{1/2} = 152 \pm 20$ Minuten verlängert. Intramuskuläre Cortisonverabreichung führte zu einer schrittweisen Zunahme der Wasserausscheidungskapazität, die nach 3 Tagen mit $t_{1/2} = 46 \pm 4$ Minuten normalisiert war. Daraufhin wurde die Cortisonverabreichung unterbrochen, worauf sich wegen der Depotwirkung der exogen zugeführten Cortison-

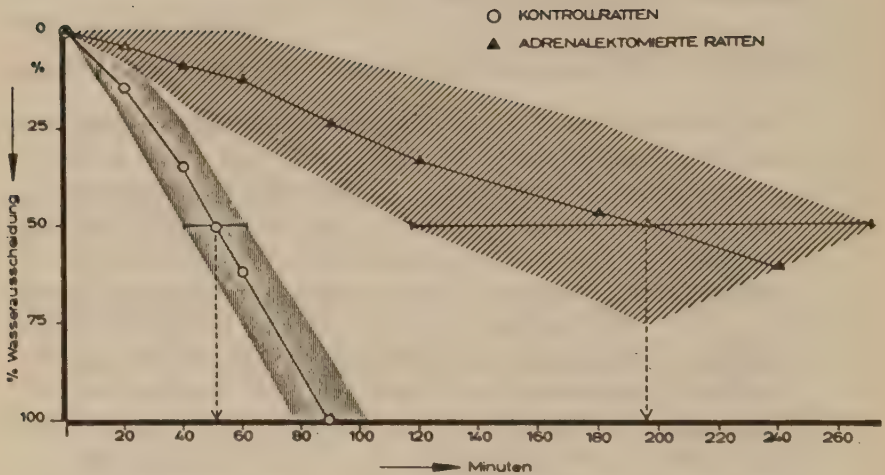


Abb. 1

Gravimetrisch bestimmte Wasserausscheidung (in % des verabreichten Wasservolumens) in Abhängigkeit von der Zeit. Die schraffierten Flächen geben die Standardabweichung (SD.) der bei beiden Versuchsgruppen ermittelten Werte wieder. Die Pfeile weisen auf die Halbwertszeiten der Wasserausscheidung hin.

kristallsuspension nur sehr langsam wieder eine Hemmung der Wasserausscheidung bemerkbar machte (Tab. 2). Am 9. Tag nach der letzten Cortisonverabreichung betrug $t_{1/2} = 67 \pm 10$ Minuten. 16 Tage nach der letzten Hormongabe war bei einer Wiederholung des Wasserbelastungsversuches $t_{1/2}$ wieder auf 154 ± 8 Minuten angestiegen. Die vorausgegangene Normalisierung der Wasserausscheidungskapazität war also durch Cortison verursacht und nicht etwa durch eine Regeneration von Nebennierenrindengewebe bedingt.

Dexamethason:

Dexamethason normalisierte die Halbwertszeit bei 8 adrenalectomierten Ratten mit vollentwickelter Wasserausscheidungsverzögerung ($t_{1/2} = 163 \pm 28$ Minuten) ebenfalls innerhalb von 3 Tagen auf $t_{1/2} = 46 \pm 7$ Minuten (Tab. 3). Die dazu notwendige Dosis war mit 0,25 mg/100 g · 24 h nur 1/10 der Cortison dosis. Selbst 0,05 mg Dexamethason/100g · 24 h führte in chronischen Versuchen noch zu einer Besserung der vorher verzögerten Wasserausscheidung. 5 Tage nach Absetzen der Dexamethasonbehandlung war die Halbwertszeit wieder auf $t_{1/2} = 201 \pm 7$ Minuten verlängert.

In akuten Versuchen hatte Dexamethason 60 Minuten nach einmaliger intramuskulärer Injektion keinen Einfluß auf die Wasserdiuresehemmung.

Aldosteron:

7,5 µg/100 g · 24 h d-Aldosteron in öliger Lösung beeinflusste die verzögerte Wasserausscheidung adrenalectomierter Ratten auch nach 9-tägiger Behandlung nicht signifikant (Tab. 4). Die gleiche Aldosterondosis, die etwas über der biologischen Aldosteronsekretionsrate der Ratte pro 24 h liegen dürfte (14, 85, 86), normalisierte den Natrium-

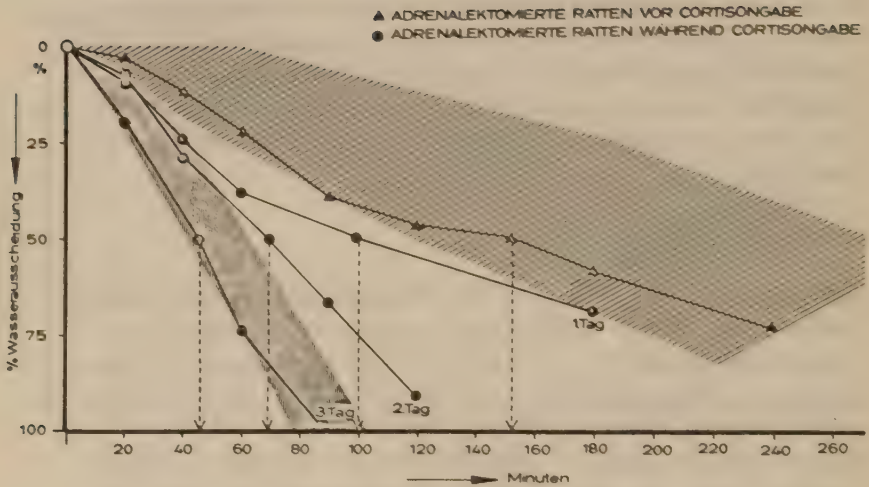


Abb. 2

Wasserausscheidung adrenalectomierter Ratten vor und während 3-tägiger Cortisonverabreichung (Cortisonacetat-Kristallsuspension i.m., 1. und 2. Tag: 2,5 mg/100g · 24 h; am 3. Tag halbe Dosis). Die schraffierten Flächen sind von Abb. 1 übernommen, Einzelheiten s. Text. Darstellung wie in Abb. 1.

Kalium-Quotienten des Urins (unveröffentlichte Befunde) und die Natrium-Resorption aus dem proximalen und distalen Konvolut (98, 99). Deshalb wurde in den folgenden Clearance- und Mikropunktionsuntersuchungen nur die Wirkung der Glucocorticoide Cortison und Dexamethason auf die Wasserausscheidung untersucht.

2.) Bestimmung der Inulinclearance bei Ratten in Inaktinnarkose

Bei intakten und adrenaletomierten Ratten wurde die Wasserausscheidungskapazität im Wasserbelastungsversuch bestimmt und anschließend daran in Inaktinnarkose die Inulinclearance gemessen.

Die an 5 intakten Kontrollratten mit normaler Wasserausscheidung ermittelte Inulinclearance betrug $0,63 \pm 0,02$ ml/Min. $\cdot 100$ g Körpergewicht (Tab. 5A). Bei 4 unbehandelten adrenaletomierten Ratten war die Inulinclearance mit $0,30 \pm 0,06$ ml/Min. $\cdot 100$ g Körpergewicht auf 48 % des Kontrollwertes erniedrigt (Tab. 5B). Diese Tiere wiesen eine deutliche Hemmung der Wasserausscheidung auf ($t_{1/2}$ zwischen 145 und 220 Minuten). Die 3-tägige Verabreichung von Cortison (2,5 mg/100 g $\cdot$ 24 h) erhöhte die Inulinclearance bei 3 adrenaletomierten Ratten auf $0,93 \pm 0,05$ ml/Min. $\cdot 100$ g Körpergewicht (Tab. 5C) und normalisierte gleichzeitig die Wasserausscheidungsfähigkeit ($t_{1/2}$ zwischen 48 und 60 Minuten).

3.) Wasserpermeabilität, distales Konvolut

a) Osmotischer Angleich, kryoskopische Methode:

Kontrollratten: Der in Mikroperfusionsexperimenten an 12 Kontrollratten gemessene Anstieg der Osmolalität der Perfusionsflüssigkeit, der daraus berechnete prozentuale osmotische Angleich (A) an die Osmolalität des Plasmas und der

Anstieg der Inulinkonzentration sind in Tab. 6 wiedergegeben. Durchströmt wurde mit den Lösungen 1 und 2. Eine Abhängigkeit des prozentualen osmotischen Angleichs von der absoluten Größe des osmotischen Gradienten konnte innerhalb des engeren Bereichs der verwendeten Osmolalitäten nicht beobachtet werden. Deshalb werden die bei Durchströmung mit verschiedenen Perfusionslösungen erhaltenen Daten im Folgenden zusammen besprochen.

In der Abbildung 3A sind auf der Ordinate die Werte für den distalen osmotischen Angleich (A) analog dem Vorgehen von Ullrich und Mitarb. (94) als $\log (100 - A)/10$ gegen die Perfusionsstrecke auf der Abszisse aufgetragen. Auf diese Weise läßt sich eine Regressionsgerade nach: $y = -bx + 1$ berechnen, deren Steigung ein relatives Maß der Wasserpermeabilität darstellt. Wie die Abb. 3A zeigt, ergab sich aus 44 Einzelmessungen an 12 intakten Ratten eine Steigung von $b = -2,28 \cdot 10^{-4} \mu^{-1}$.

Adrenalektomierte Ratten.

Bei 8 adrenalektomierten Ratten, bei denen distale Konvolute mit den Lösungen 3 und 4 durchströmt wurden, erfolgte der osmotische Angleich schneller. Die Einzelwerte sind in Tab. 7 dargestellt. Die aus 30 Messungen berechnete Regressionsgerade wies als Zeichen einer erhöhten Wasserpermeabilität eine größere Steigung von $b = -3,64 \cdot 10^{-4} \mu^{-1}$ auf (Abb. 3B). Der Unterschied zu den Kontrollratten war signifikant ($P < 0.001$).

Adrenalektomierte Ratten + Cortison.

Bei 7 adrenalektomierten Ratten wurde der osmotische Angleich nach einer 3-tägigen Vorbehandlung mit Cortison (2,5 mg/100 g $\cdot$ 24 h) gemessen. Tab. 8 gibt die Ergebnisse wieder. Wie aus der Abbildung 3C hervorgeht, verlief der osmotische Angleich unter der Cortisoneinwirkung wesentlich

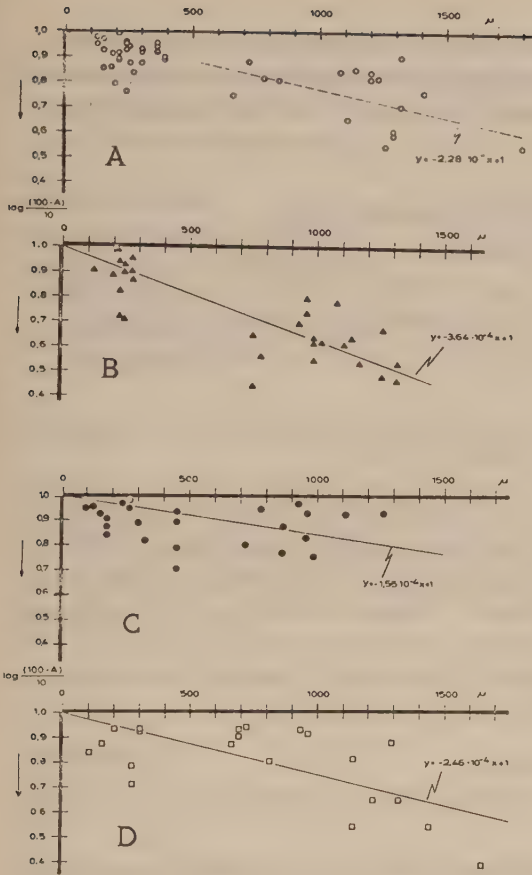


Abb. 3

Osmotischer Angleich einer hypotonen Perfusionslösung im distalen Konvolut. Kryoskopische Methode.

Abszisse: Länge des perfundierten Segmentes Ordinate: $\lg \left(\frac{100-A}{10} \right)$ in μ .

Als Maß für den jeweiligen osmotischen Angleich sind die Regressionsgeraden (y) eingetragen. (A = % osmotischer Angleich).

- A) Kontrollratten
- B) adrenaletomierte Ratten
- C) adrenaletomierte Ratten + Cortison
- D) adrenaletomierte Ratten + Dexamethason

langsamer als bei den nicht hormonsubstituierten adrenalectomierten Ratten. Die aus 25 Einzelmessungen berechnete mittlere Steigung war mit $b = -1,55 \cdot 10^{-4} \mu^{-1}$ signifikant geringer ($P < 0.001$).

Adrenalectomierte Ratten + Dexamethason.

Auch eine 3-tägige Behandlung mit $0,25 \text{ mg}/100 \text{ g} \cdot 24 \text{ h}$ Dexamethason führte zu einer Verlangsamung des osmotischen Angleiches (Tab. 9). Die Steigung der Regressionsgeraden betrug $b = -2,46 \cdot 10^{-4} \mu^{-1}$ ($n = 21$ Einzelmessungen, s. Abb. 3D).

b) Osmotischer Angleich, Inulin-Methode:

Der durch die osmotische Konzentrationsdifferenz (Plasma minus Tubulusflüssigkeit) verursachte transtubuläre Wasserfluß kann auch aus dem Anstieg der Inulinkonzentration berechnet werden. Die Meßwerte finden sich für die einzelnen Tiergruppen getrennt in den Tabellen 6 bis 9 (Spalte 6) wieder. Aus diesen Daten kann der theoretisch zu erwartende Konzentrationsanstieg nach der Formel:

$$C_{TF} = C_{Pu} \cdot TF/Pu_{(Inulin)} \quad (2)$$

bestimmt und daraus der theoretische Konzentrationsangleich berechnet werden.

(C_{Pu}) = Osmolalität der injizierten Perfusionslösung,

C_{TF} = Osmolalität der nach x Mikron Perfusionsstrecke reaspirierten Perfusionslösung,

$TF/Pu_{(Inulin)}$ = Inulinkonzentration der reaspirierten Tubulusflüssigkeit geteilt durch Inulinkonzentration der Perfusionslösung).

Die kryoskopische und die Inulin-Methode müßten dann zu dem selben Ergebnis führen, wenn die Tubulusmembranen selektiv wasserpermeabel wären. Tatsächlich ergab der nach der

Inulin-Methode bestimmte osmotische Angleich bei allen 4 Tiergruppen einen lfacheren Kurvenverlauf. Die Werte sind in der Abbildung 4 graphisch dargestellt. Die Steigung der Regressionsgeraden betrug bei

Kontrollratten	:	$b = -0,67 \cdot 10^{-4} \mu^{-1}$
adrenalektomierten Ratten	:	$b = -2,54 \cdot 10^{-4} \mu^{-1}$
adrenalektomierten Ratten	:	
+ Cortison	:	$b = -1,13 \cdot 10^{-4} \mu^{-1}$
adrenalektomierten Ratten	:	
+ Dexamethason	:	$b = -0,50 \cdot 10^{-4} \mu^{-1}$

c) Berechnung der Filtrationspermeabilität:

Aus den kryoskopischen Daten und aus dem Inulinkonzentrationsanstieg läßt sich die osmotische Wasserpermeabilität (= Filtrationspermeabilität) für den transtubulären Wasserfluß nach der von Ullrich, Rumrich und Fuchs (94) angegebenen Gleichung

$$L_p [\text{ml} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot (\text{cmH}_2\text{O})^{-1}] = \frac{B \cdot r \cdot C_{\text{Pu}} \cdot \phi_0}{50,68 \cdot C_{\text{Pl}}^2} \quad (3)$$

berechnen.

Dabei ist:

$B = \text{tg } \alpha$ (Winkel, der durch 1 und den Meßwert gehenden Geraden mit der x-Achse)

$x = \text{Perfusionsstrecke } (\mu)$

$C_{\text{Pu}} = \text{Osmolalität der injizierten Perfusionslösung}$

$C_{\text{Pl}} = \text{Osmolalität des Plasmas}$

$\phi_0 = \text{Perfusionsstromstärke an der Infusionsstelle}$

$r = \text{Radius des perfundierten Segmentes.}$

Als Radius für das distale Konvolut wurde einheitlich 8μ eingesetzt. Dieser Radius entspricht dem von uns und an-

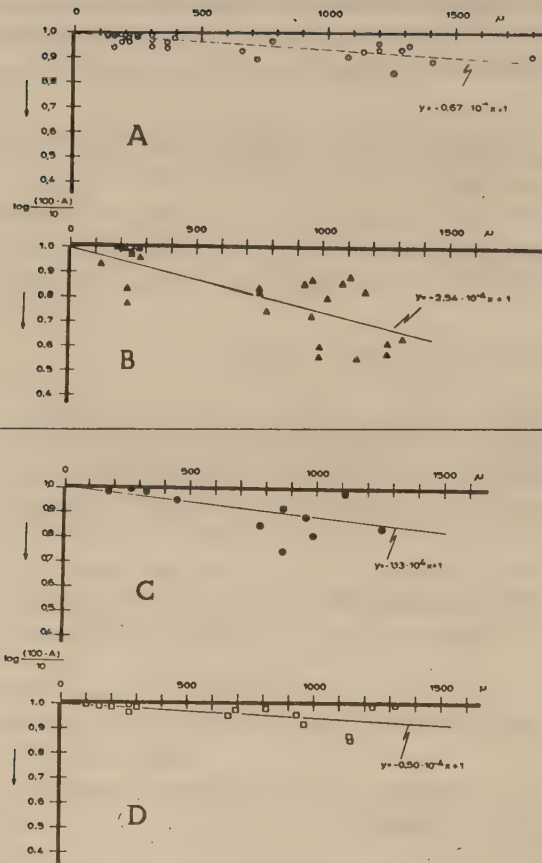


Abb. 4

Osmotischer Angleich einer hypotonen Perfusionslösung
im distalen Konvolut. Inulin-Methode.

Darstellung wie in Abb.3.

deren Autoren (90, 91, 93) photographisch bestimmten Meßwerten. Die L_p -Werte wurden also unter der Annahme eines Zylinders mit dem Radius des Tubuluslumens berechnet. Die tatsächliche Fläche der Diffusionsbarriere (lumenseitige Ausstülpungen bzw. basale Einfältelungen) ist nicht quantitativ erfaßbar. Zur Berechnung der mittleren Wasserpermeabilität der 4 verschiedenen Tiergruppen wurden nur solche Meßwerte herangezogen, die bei der Perfusion von mehr als 500 μ langen Tubulussegmenten erhalten worden waren. Die Auswahl der langen Perfusionsstrecken erscheint deshalb gerechtfertigt, weil jeder Einzelwert der Mikroperfusionsergebnisse mit einem konstanten, von der Länge des Perfusionssegmentes unabhängigen methodischen Fehler behaftet ist. Dies führt dazu, daß sich die Werte verschiedener Tiergruppen nach kurzen Perfusionsstrecken überlagern. Bei längeren Perfusionsstrecken treten jedoch die Unterschiede im osmotischen Angleich im Vergleich zur methodischen Schwankungsbreite der Einzelwerte deutlich in Erscheinung.

Die Ergebnisse sind in Tab. 10 zusammengefaßt. Zusammenfassend ergibt sich mit beiden Methoden die gleiche biologische Aussage, wenn auch auf einem etwas unterschiedlichen absoluten Niveau: adrenaletomierte Ratten weisen gegenüber Kontrollratten eine erhöhte Wasserpermeabilität des distalen Konvolutes auf, die durch die Glucocorticoide Cortison und Dexamethason normalisiert werden kann. Besonders auffällig ist der niedrige Wert der nach der Inulin-Methode bestimmten Wasserpermeabilität bei Dexamethason behandelten adrenaletomierten Ratten, die im Bereich der an Diabetes insipidus Ratten ermittelten Werte liegt (94).

Umrechnung der L_p -Werte:

Die in der vorliegenden Arbeit enthaltenen Werte für

$$L_p \text{ [ml} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot (\text{cmH}_2\text{O})^{-1}]$$

können in die Dimension L_p [$\text{cm} \cdot \text{sec}^{-1}$] übergeführt werden. Es gilt $L_p \cdot RT/V = \bar{L}_p$ (64).

Die so berechneten Werte sind ebenfalls in Tab. 10 enthalten. Diese Umrechnung dient lediglich dem numerischen Vergleich zwischen Diffusionspermeabilität und Filtrationspermeabilität, also zwischen zwei völlig verschiedenen Vorgängen (vgl. 73).

Ein Vergleich der in Tab. 10 enthaltenen Werte mit der von Peters und Mitarb. (70) bestimmten Diffusionspermeabilität der Tubuluswand ergibt, daß letztere, wie das für andere Membranen bereits bekannt ist (21), um mindestens ein Größenordnung kleiner ist.

4.) Wasserpermeabilität, proximales Konvolut

Am proximalen Konvolut wurden nur einige orientierende Messungen mit der kryoskopischen Methode durchgeführt (Abb. 5A und 5B).

Wegen des schnellen prozentualen osmotischen Angleichs im Bereich des proximalen Konvolutes (vgl. 94) wurden in einigen Fällen schon nach kurzen Perfusionsstrecken Werte zwischen 90 - 108 % gemessen (vgl. Tab. 11 und 12). Diese konnten aus formalen mathematischen Gründen in den Abbildungen 5A und 5B nicht eingetragen werden. Aus den gleichen Gründen ließen sich für Daten über 100 % keine L_p -Werte berechnen.

Die an 3 adrenaletomierten Ratten bestimmte mittlere osmotische Wasserpermeabilität von $L_p = 20,9 \pm 2,56 \cdot 10^{-8} \text{ ml cm}^{-2} \text{ sec}^{-1} (\text{cmH}_2\text{O})^{-1}$ ($n = 14$ Einzelwerte, Tab. 12) unterschied sich nicht signifikant von dem an 4 intakten Ratten ermittelten Kontrollwert von $L_p = 19,2 \pm 1,97 \cdot 10^{-8} \text{ ml cm}^{-2} \text{ sec}^{-1} (\text{cmH}_2\text{O})^{-1}$ ($n = 14$ Einzelwerte, Tab. 11). Es wurden daher im Bereich des proximalen Konvolut keine Untersuchungen nach Hormonsubstitution durchgeführt.

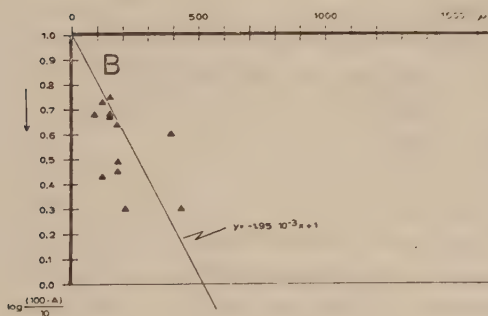
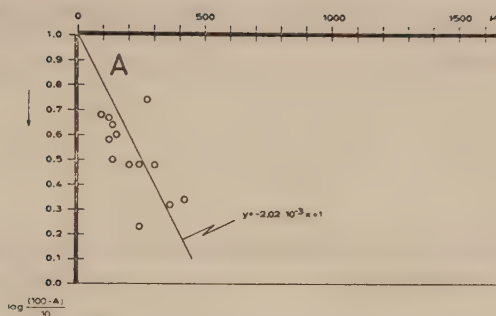


Abb. 5

Osmotischer Angleich einer hypotonen Perfusionslösung
im proximalen Konvolut. Kryoskopische Methode.

Darstellung wie in Abb. 3.

- A) Kontrollratten
- B) adrenaletomierte Ratten

Tab. 1 : Halbwertszeiten für die Wasserausscheidung nach Wasserbelastung (5 ml/100 g Körpergewicht per Schlundsonde).

n	Tiergruppe	t 1/2 (Min.)	± S. E. (Min.)
40	Kontrollratten	51	2
17	Ratten 1. Tag nach Adrenalektomie	82	14
18	Ratten 3. Tag " "	94	8
30	Ratten 6. Tag " "	195	14
38	Ratten 10. - 14. Tag nach "	202	13

Tab. 2 : Halbwertszeiten für die Wasserausscheidung nach Wasserbelastung (5 ml/100 g K. G.) adrenaletomierter Ratten vor, während und nach 3tägiger Cortisongabe.

n	Tiergruppe	t 1/2 (Min.)	± S. E. (Min.)
10	adren. Ratten vor Cortison	152	20
10	adren. Ratten 1. Tag Cortison	100	13
10	adren. Ratten 2. Tag Cortison	69	8
10	adren. Ratten 3. Tag Cortison	46	4
6	adren. Ratten 9. Tag nach letzter Cortisongabe	67	10
6	adren. Ratten 16. Tag nach letzter Cortisongabe	154	8

Tab. 3: Halbwertszeiten für die Wasserausscheidung nach Wasserbelastung (5 ml/100 g K. G.) adrenal-ektomierter Ratten vor, während und nach 3tägiger Dexamethasongabe.

n	Tiergruppe	t 1/2 (Min.)	± S. E. (Min.)
8	adren. Ratten vor Dexamethasongabe	163	28
8	adren. Ratten 1. Tag Dexamethason	150	6
8	adren. Ratten 3. Tag Dexamethason	46	7
7	adren. Ratten 3. Tag nach letzter Dexamethasongabe	70	12
5	adren. Ratten 5. Tag nach letzter Dexamethasongabe	201	7

Tab. 4 : Halbwertszeiten für die Wasserausscheidung nach
Wasserbelastung (5 ml/100 g K. G.) adrenal-
ektomierter Ratten vor und während Aldosterongabe.

n	Tiergruppe	t 1/2 (Min.)	± S. E. (Min.)
11	adren. Ratten vor Aldosterongabe	193	19
10	adren. Ratten 3. Tag Aldosteron	245	23
10	adren. Ratten 5. Tag Aldosteron	245	33
8	adren. Ratten 7. Tag Aldosteron	165	20
8	adren. Ratten 9. Tag Aldosteron	184	24

Tab. 5 : Inulin-clearance

A. intakte Ratten

Datum	Gewicht g	U/P	Urinvolumen μl/min · 100 g	GFR ml/min · 100 g
14. 9.64	200	404,0	1,8	0,73
		572,0	1,3	0,74
17. 9.64	218	300,0	2,2	0,66
		220,0	1,8	0,40
20. 9.64	220	20,9	35,0	0,73
		70,0	10,9	0,71
		344,0	1,75	0,60
24. 9.64	175	226,0	2,8	0,62
		183,0	3,5	0,64
		60,5	10,4	0,63
5. 4.65	209	298,0	1,7	0,51
		218,0	2,7	0,59
		236,0	2,7	0,64
		223,0	2,5	0,56
		234,0	2,8	0,65
		240,3	5,6 ± 2.1 (S. E.)	0,63 ± 0.02 (S. E.)

Tab. 5: Inulin-clearance

B. adrenalectomierte Ratten

Datum	Gewicht g	U/P	Urinvolumen μl/min · 100 g	GFR ml/min · 100 g
2.10.64	155	171	2,4	0,41
		151	0,7	0,11
		220	1,1	0,24
		208	2,4	0,50
6.10.64	172	192	1,24	0,24
		210	0,95	0,20
7.10.64	171	205	2,2	0,45
		244	1,0	0,25
9.10.64	184	540	0,7	0,38
		162	1,0	0,16
		226	1,6	0,36
		406	0,8	0,33
		260	1,34 ± 0.10 (S. E.)	0,30 ± 0.06 (S. E.)

Tab. 5: Inulinclearance.

C. adrenalectomierte Ratten nach
3tägiger Cortisonbehandlung

Datum	Gewicht g	U/P	Urinvolumen μl/min · 100 g	GFR ml/min · 100g
19.10.64	180	244	4,23	1,03
		291	3,16	0,93
		287	3,59	1,03
		460	2,85	1,31
		408	3,40	1,38
20.10.64	197	195	3,86	0,77
		206	3,42	0,71
		199	3,99	0,79
		173	4,99	0,86
		205	3,40	0,70
22.10.64	185	426	1,83	0,78
		322	2,91	0,94
		161	5,02	0,81
		117	7,20	0,84
		123	9,10	1,12
		254	4,20 ± 0,47 (S.E.)	0,93 ± 0,05 (S.E.)

Tabelle 6

Distales Konvolut, Kontrollratten

Perfusionsergebnisse 1:

Datum Gewicht	= Ccmol/L			% An- gleich	TP/Pu Inulin	Länge in μ	Blutdruck mm Hg
	TP	Pumpe	Plasma				
17.2.66	172	126	310	25,0	ca. 1,10	300	115
205 g	196	126	310	38,2	1,01	195	
	207	126	310	44,0	1,10	ca. 660	
23.2.66	124	85	304	17,3	1,05	ca. 300	115
205 g	129	81	304	21,6	-	ca. 390	
24.2.66	121	76	304	42,3	1,82	300	100
205 g	172	89	304	15,0	1,30	1410	
	126	99	310	17,1	1,10	210	
	97	89	310	3,7	1,01	125	
	129	84	312	20,0	1,64	1320	
25.2.66	207	83	310	55,0	-	1110	100
215 g	153	82	306	34,5	1,20	780	
	148	83	312	28,3	1,44	1140	
	124	83	310	17,9	1,02	180	
28.2.66	143	75	296	30,5	1,42	ca. 1200	125
220 g	151	73	296	35,0	1,29	ca. 1200	
	109	75	296	15,4	0,99	150	
	102	75	298	12,0	-	255	
	186	75	298	49,5	1,33	1320	
	207	75	294	60,0	1,42	1290	
1.3.66	228	83	306	65,0	ca. 1,52	ca. 1800	120
230 g	106	83	304	11,0	1,04	125	
	134	83	304	23,2	1,13	210	

Perfusionsergebnisse 2:

24.3.66	242	199	302	42,0	0,99	240	105
225 g	232	199	302	31,6	-	ca. 270	
25.3.66	204	196	317	6,5	1,08	150	105
210 g	226	199	312	23,8	1,12	ca. 720	
	232	204	317	25,0	-	255	
	239	199	312	35,7	-	ca. 640	
	226	188	312	30,5	1,14	1080	
	210	188	312	17,4	1,06	360	
28.3.66	234	204	308	28,5	1,02	ca. 150	100
205 g	270	196	306	22,0	0,99	ca. 210	
	236	194	310	27,8	1,05	ca. 180	
12.4.66	234	176	306	34,2	-	1230	125
210 g	266	196	304	65,0	ca. 1,17	1260	
	263	176	306	61,0	-	1290	
14.4.66	215	204	310	10,2	1,01	ca. 240	105
205 g	215	204	310	10,2	1,05	240	
	220	204	306	15,8	-	240	
	215	204	306	10,5	1,07	300	
	218	204	306	13,2	-	360	
17.4.66	222	186	317	22,2	1,03	370	100
210 g	199	199	317	0,0	1,05	210	

Table 2

Distales Renvulus, adrenalectomized Ratten

Gruppe 2:

Datum Gewicht	= Control			Min- gleich	T ₂ /p ₂ Insulin	Länge in µ	Blutdruck mm Hg
	T ₁	Pumpe	Plasma				
14.2.66 205 g	245	129	290	72,0	1,59	750	96
	220	129	298	55,0	1,44	750	
	185	126	296	33,4	1,43	225	
	237	126	296	65,0	1,76	1320	
	245	126	296	70,0	-	1320	
18.2.66 205 g	151	129	305	12,2	1,02	220	115
	145	129	306	9,2	1,03	270	
4.3.66 205 g	210	178	302	25,0	1,07	275	-
	258	174	295	69,0	ca. 1,44	1260	
	250	172	306	63,0	1,32	780	
8.3.66 155 g	172	152	296	14,8	1,06	240	110
	180	156	298	22,7	0,69	195	
	237	145	302	53,5	1,25	1110	
	234	146	296	58,0	1,37	1080	
	226	152	296	52,0	1,55	1110	
	245	152	296	65,0	1,32	1170	
10.3.66 180 g	218	161	306	59,0	1,25	1080	95
	242	159	302	55,5	-	990	
	165	159	302	29,0	1,13	150	

Gruppe 4:

16.3.66 160 g	269	247	306	36,5	ca. 1,06	960	117
	255	242	312	19,2	0,97	270	
	290	237	312	64,3	1,19	990	
17.3.66 160 g	266	204	315	56,0	1,35	1140	85
21.3.66 225 g	250	199	304	48,7	1,02	240	120
	247	202	304	44,7	1,34	930	
	223	202	306	20,5	0,95	240	
	199	196	306	2,5	1,01	210	
22.3.66 160 g	245	199	296	47,2	1,20	205	90
	253	202	294	56,0	1,31	990	
	247	202	294	50,0	ca. 1,13	930	

Lösung 3:

Datum Gesicht	3 Osmol/L		% An- gleich	TE/Fu Inulin	ERF in P	Blutdruck ca. K5
	W	Purpe	Flasche			
12.4.66 180 g	156	73	312	1,35	450	120
	155	75	312	1,06	330	
	163	75	312	-	100	
22.4.66 150 g	89	70	312	0,96	930	130
	132	70	312	1,11	ca. 1110	
	113	81	306	ca. 1,87	1260	
	134	81	306	ca. 1,02	180	
	116	81	312	-	150	
	156	81	312	1,65	ca. 960	
2.5.66 180 g	135	86	323	1,03	180	125
	108	81	317	-	450	
	134	81	317	-	300	
	97	97	317	-	240	
	92	92	317	-	270	
5.5.66 160 g	124	78	302	-	180	140
	137	78	302	1,58	ca. 870	
	131	78	302	-	ca. 720	
	100	78	302	0,97	270	
	113	81	298	-	960	

Lösung 4:

5.4.66 195 g	215	202	312	12,2	ca. 780	130
7.4.66 155 g	247	199	317	41,0	870	130
	250	199	317	43,2	930	
18.4.66 180 g	210	199	310	9,7	125	120
	233	199	315	21,0	ca. 450	
	255	199	315	49,0	ca. 450	

Tabelle 9

Distales Konvolut, adrenalektomierte Ratten + Dexamethason

Datum Gewicht	m Osmol/l			% An- gleich	TF/Pu Inulin	Länge in μ	Blutdruck mm Hg
	TF	Pumpe	Plasma				
10.2.66 140 g	228	129	306	55,2	0,97	1320	125
	174	129	306	25,4	1,14	660	
	154	129	306	13,5	-	300	
11.2.66 160 g	150	124	304	15,0	1,04	300	110
	196	140	304	34,5	1,29	1140	
	250	140	304	65,0	1,33	1140	
3.3.66 170 g	204	83	304	55,0	1,01	1230	100
	170	83	304	39,0	1,02	270	
	191	86	304	48,4	1,19	270	
	250	83	304	75,5	-	1650'	
	228	83	306	65,0	-	1440	
12.5.66 200 g	105	75	288	14,0	1,08	200	125
	147	75	277	36,0	1,10	810	
	137	75	277	30,8	0,90	100	
13.5.66 160 g	115	89	315	11,9	-	720	-
	97	89	315	3,6	1,13	690	
	129	86	306	19,5	-	690	
	140	86	306	24,4	-	1290	
	137	78	312	25,3	1,06	150	
	124	86	302	17,5	1,41	960	
	118	86	302	15,0	1,22	930	

- 36 -

Osmotische Wasserpermeabilität (hydraulische Leitfähigkeit)

Distales Konvolut	L_p [$\cdot 10^{-8}$ ml $\cdot$ cm $^{-2}$ $\cdot$ sec $^{-1}$ $\cdot$ (cmH $_2$ O) $^{-1}$]		$L_p \cdot RT/\bar{V} = L_p^*$ [$\cdot 10^{-5}$ cm $\cdot$ sec $^{-1}$]	
	kryoskopische Methode	Inulin-Methode	kryoskopische Methode	Inulin-Methode
Kontrollratten	4,9 $\pm$ 0,38	2,7 $\pm$ 0,40	6 850	3 800
Adrenalectomierte Ratten	P < 0,005	P < 0,001	9 650	7 150
- ohne Hormone				
- mit Cortison	4,2 $\pm$ 0,64	3,2 $\pm$ 0,59	5 900	4 500
- mit Dexamethason	4,7 $\pm$ 0,48	2,1 $\pm$ 0,36	6 600	2 950

Tabelle 11

Proximales Konvolut, Kontrollratten

Perfusionslösungen 5 u. 6:

Datum Gewicht	Perfusions- lösung	mOsmol/L			% An- gleich	Länge in μ
		TF	Pumpe	Plasma		
10. 9.65 250 g	100 mÄq Na + Mannitol	296	257	313	70	240
		296	257	313	70	300
15.10.65 175 g	100 mÄq Na + Mannitol	269	228	306	52	90
19.10.65 195 g	100 mÄq Na + Mannitol	320	234	316	105*	900
		285	234	316	62	120
		280	234	316	56	135
		283	234	316	60	150
		290	234	316	68	135
		277	234	316	53	120
		298	234	316	78	420
		271	234	316	45	270
22.12.65 210 g	100 mÄq Na + Mannitol	294	234	310	79	360
		310	234	310	100*	930
		290	232	310	83	240
		298	232	304	91**	900
		283	234	304	70	200
		310	234	304	108*	780

*) nicht graphisch dargestellt und L_p -Wert nicht berechnet.

**) nicht graphisch dargestellt.

Tabelle 12

Proximales Konvolut, adrenaletomierte Ratten

Perfusionslösungen 5 u. 6:

Datum Gewicht	Perfusions- lösung	mOsmol/L			% An- gleich	Länge in u
		TF	Pumpe	Plasma		
15.9.65 225 g	100 mÄq Na + Mannitol	277	254	306	44	150
		283	254	306	56	180
		304	254	306	96**	750
		285	254	306	60	390
		290	254	306	69	180
27.9.65 195 g	100 mÄq Na + Mannitol	263	228	276	73	120
		253	228	276	52	90
		280	228	276	108*	1620
		269	228	276	85	-
		253	228	276	52	150
30.9.65 225 g	100 mÄq Na + Mannitol	250	228	276	46	120
		294	225	297	96**	870
		263	225	297	53	150
		283	225	297	80	420
		283	225	297	80	210
		277	225	297	72	180

*) nicht graphisch dargestellt und I_p -Wert nicht berechnet.

**) nicht graphisch dargestellt.

D. Diskussion

Die vorliegenden Befunde zeigen, daß nach Ausfall der Nebennierenrinden-Hormone eine Erhöhung der Wasserpermeabilität des distalen Konvolutes auftritt.

An adrenalektomierten Ratten wurde die Ausscheidungskapazität von exogen zugeführtem Wasser geprüft. In Übereinstimmung mit Befunden früherer Untersucher (Lit. bei 31, 66, 68) fanden wir eine Hemmung der Wasserdiurese*), die sich allmählich entwickelte (Tab. 1, siehe auch 6, 68, 74, 83) und durch chronische Glucocorticoidgabe normalisiert wurde (49, 66). Wir benutzten Cortison in der schon früher von Peters (66) und von Wiederholt und Mitarb. (99) verwendeten Dosis, ferner das synthetische Dexamethason, das nach dem von Hübener und Staib (46) angegebenen Dosisäquivalent eine ca. 40 mal stärkere Wirkung hat.

Das Mineralocorticosteroid d-Aldosteron hatte in der verwendeten Dosierung von 7,5 µg/100 g Körpergewicht · 24 h keinen Einfluß auf die Wasserausscheidung. Ob wesentlich höhere Dosen die Wasserausscheidung verbessern, wurde nicht geprüft. Die in der Literatur vorliegenden Befunde sind widersprechend (66, 68).

Es ist auffallend, daß die Entwicklung der Diuresehemmung zu ihrer vollen Entwicklung nach der Adrenalektomie, sowie die Aufhebung dieser Störung durch Glucocorticoids substitution in der verwendeten Dosierung, bei der Ratte regelmäßig mehrere

*) Es muß darauf hingewiesen werden, daß in einigen Fällen die Hemmung der Wasserdiurese ausblieb. Es handelte sich dabei nicht um überalterte Tiere, bei denen, wie Herken und Mitarb. (38) beobachtet haben, die Wasserdiurese nach Adrenalektomie häufig ungestört ist. Eine unvollständige Adrenalektomie der Tiere ist nicht wahrscheinlich, da das Phänomen jeweils in einer ganzen, gleichzeitig operierten Gruppe auftrat und diese Gruppe die typischen Elektrolytveränderungen aufwies. Die gleiche Beobachtung machte Peters (66).

Tage benötigt*) (28, 49, 66, 80). Im Gegensatz dazu wird die ebenfalls verminderte Natriumresorption durch Aldosteron oder Cortison schon 40 - 60 Minuten nach einmaliger Injektion aktiviert und innerhalb von Stunden normalisiert (4, 26, 45, 59, 89, 99). Die Hemmung der Wasserdiurese kann daher nicht direkte Folge der Natriumresorptionsstörung sein. Die beiden Störungen lassen sich unabhängig voneinander durch Steroide beeinflussen, nämlich die Wasserausscheidungsstörung durch Dexamethason (siehe auch 99, 100) und die Natriumresorptionsstörung durch Aldosteron (99). Die Wasserausscheidungsstörung kann also nicht einfach nur die Folge der in der Nebenniereninsuffizienz auftretenden Natriumresorptionsstörung sein.

Exogen zugeführte Corticosteroide besitzen in Blut und Geweben eine Halbwertszeit von weniger als 130 Minuten (46). Die biologische Halbwertszeit sagt aber nichts über die Hormonkonzentration am Wirkungsort aus. Eine kurze Halbwertszeit schließt deshalb eine langanhaltende Hormonwirkung im Gewebe nicht aus.

Trotzdem ist anzunehmen, daß der Ausfall der Nebennierenrindensteroidoide bei der Ratte nicht unmittelbar zur Störung der Wasserdiurese führt, da Glucocorticoide die Hemmung der Wasserdiurese bei adrenaletomierten Ratten ebenfalls erst nach mehreren Tagen normalisieren. Wir vermuten deshalb, daß langsam ablaufende Strukturveränderungen an den Tubulusepithelzellen stattfinden (68). Diese Umstrukturierung könnte zu der Permeabilitätsänderung im distalen Konvolut führen. Wie dies erfolgt, ist zur Zeit im einzelnen nicht bekannt. Strukturelle Veränderungen wurden an Kollagenfibrillen der Ratte, allerdings schon 12 Stunden nach der Adrenalectomie, nachgewiesen (16). Diese Veränderungen waren unter chronischer Cortisonbehandlung reversibel. Die Frage, ob ähnliche Veränderungen an der erhöhten Wasserpermeabilität beteiligt sind, wurde unse-

*) Beim nebenniereninsuffizienten Menschen hebt eine einmalige Glucocorticoidgabe die Wasserausscheidungsverzögerung akut auf (27, 51).

res Wissens bisher nicht geprüft. Um die Hemmung der Wasserdiurese zu analysieren, wurde die glomeruläre Filtrationsrate gemessen und in Mikroperfusionsexperimenten die Wasserpermeabilität proximaler und distaler Konvolute untersucht. Zunächst könnte man annehmen, daß eine Erniedrigung der glomerulären Filtrationsrate zu der beobachteten Hemmung der Wasserausscheidung führt. Tatsächlich fanden wir bei narkotisierten Ratten eine deutliche Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (0,30 ml/min · 100 g) gegenüber den von uns (0,63 ml/min · 100 g) und anderen Untersuchern (2, 3, 33, 34, 62, 69, 101) gemessenen Kontrollwerten. Wahrscheinlich ist die in unseren Versuchen beobachtete Abnahme der glomerulären Filtrationsrate zum Teil auf die Narkose zurückzuführen. Aber auch an wachen, adrenaletomierten Ratten wurde eine Abnahme der glomerulären Filtrationsrate gemessen (7, 39, 65).

Die folgenden Befunde sprechen jedoch gegen eine parallele Änderung von glomerulärer Filtrationsrate und ausgeschiedenem Urinvolumen:

- 1.) Eine Wasserdiurese läßt sich bei Kontrollratten mit intakten Nebennieren ohne Änderung der GFR auslösen (17, 18, 81, 92, 102).
- 2.) Die verzögerte Wasserausscheidung läßt sich auch bei adrenaletomierten Ratten mit normaler glomerulärer Filtrationsrate nachweisen (61).
- 3.) Glucocorticoide normalisieren die Wasserausscheidungsstörung auch ohne Änderung der glomerulären Filtrationsrate (51).

Aus diesen Gründen kann die nachgewiesene Abnahme der glomerulären Filtrationsrate nicht die einzige Ursache der Ausscheidungsstörung sein (68). Die Wasserdiuresestörung nach Ausfall der Nebennieren-Inkretion muß daher durch eine vermehrte Resorption von Ultrafiltrat aus dem Nierentubulus bedingt sein.

Prinzipiell sind für diese erhöhte Flüssigkeitsresorption zwei Veränderungen an verschiedenen Nephronabschnitten vermutet worden:

- 1.) Eine erhöhte isotonische Flüssigkeitsresorption aus dem proximalen Tubulus, die nach Peters (68) durch eine Abnahme des Angebotes von Tubulusflüssigkeit an das Gegenstromsystem zu einer Hemmung der Wasserdiurese führen soll.
- 2.) Eine erhöhte Wasserpermeabilität im Bereich des distalen Tubulus (51).

ad 1.) Tatsächlich kann bei adrenaletomierten Ratten eine vermehrte prozentuale Flüssigkeitsresorption am Ende des proximalen Konvolutes nachgewiesen werden (42, 99). Sie ist aber wahrscheinlich ohne Bedeutung für die gestörte Wasserausscheidung. Es gelingt nämlich, diese Überesorption 60 Minuten nach einmaliger Cortisongabe zu normalisieren (99). Im Gegensatz dazu läßt sich die Hemmung der Wasserdiurese nur nach mehrtägiger Cortisonbehandlung aufheben (s.o.). Beide Vorgänge passen also zeitlich nicht zusammen.

ad 2.) Eine erhöhte Permeabilität für Wasser im Bereich des distalen Tubulus wurde aus zahlreichen indirekten Untersuchungen abgeleitet (51, 54; weitere Lit. bei 1, 31, 68).

Der wichtigste Befund dieser Arbeit ist deshalb der direkte Nachweis einer erhöhten Wasserpermeabilität des distalen Konvolutes bei adrenaletomierten Ratten mit gestörter Wasserausscheidungskapazität. Mehrtägige Cortison- oder Dexamethasongaben verringerten die Wasserpermeabilität, zum Teil sogar unter die Kontrollwerte intakter Ratten.

Diese Befunde stützten sich auf die Bestimmung des prozentualen osmotischen Angleichs. Dieser wurde kryoskopisch gemessen und in der gleichen Probe aus dem Anstieg der Inulinkonzentration berechnet. Die von Ullrich und Mitarb. (94) entwickelte Methode besteht darin, den osmotischen Angleich einer hypotonen Perfusionslösung an die Plasmaosmolalität kry-

oskopisch zu messen. Unter der vereinfachenden Annahme, daß die Tubuluszellmembran unter unseren Versuchsbedingungen sich so verhält, als sei sie semipermeabel, stellt die Größe des osmotischen Angleichs ein Maß der Wasserpermeabilität dar. Sind die Ausgangs-osmolalität und die Anfangsstromstärke der injizierten Perfusionslösung sowie die Länge der perfundierten Strecke bekannt, so läßt sich aus der Größe des osmotischen Angleichs die Wasserpermeabilität berechnen (Formel S. 11, vergl. 94). Der perfundierte Tubulus wird bei dieser Berechnung wie ein starrer Zylinder behandelt.

Die aus den kryoskopischen Daten berechneten Wasserpermeabilitäten für proximale und distale Konvolute intakter Ratten (Tab. 10) liegen im Bereich der Werte, die Ullrich und Mitarb. wiederholt gemessen haben (56, 94, 95, 96).

Durchströmungen mit Perfusionslösungen unterschiedlicher Osmolalitäten ließen in der gleichen Tiergruppe keinen Unterschied des prozentualen osmotischen Angleichs erkennen. Aus unseren Meßwerten läßt sich jedoch eine nichtlineare Beziehung zwischen osmotischen Gradienten und Wasserpermeabilität der Tubuluszellmembran nicht ausschließen, da der osmolare Unterschied zwischen den verschiedenen Perfusionslösungen zu klein und die Streuung der Meßwerte zu groß waren.

Wie oben erwähnt, wurde bei der Berechnung der Wasserpermeabilität aus kryoskopischen Daten so vorgegangen, als würde der osmotische Angleich allein durch einen transtubulären Wasserausstrom verursacht. Wie neuere Untersuchungen belegen, sind die Tubuluszellmembranen aber auch für gelöste Teilchen permeabel (5, 15, 24, 32, 60, 87, 95, 96). Deshalb erfolgt ein Teil des osmotischen Angleichs durch den Einstrom osmotisch wirksamer Stoffe wie Harnstoff, dem quantitativ wichtigsten Nichtelektrolyt. Außerdem wurde ein Anstieg der Na-Konzentration in der reaspirierten Perfusionsflüssigkeit um durchschnittlich 30 mÄq/l gemessen. Dieser erfolgte trotz Verwendung der experimentell bestimmten Na-Gleichgewichtskonzentra-

tionen (41, 47) in allen Tiergruppen gleichermaßen (K-Einstrom vergl. Fußnote S. 10). - Bei der Anwendung der kryoskopischen Methode addiert sich der durch den Einstrom gelöster Teilchen bedingte osmotische Angleich zu dem durch Nettowasserausstrom bedingten osmotischen Angleich. Die kryoskopisch gemessene Summe aus beiden Anteilen des osmotischen Angleichs täuscht einen zu hohen transtubulären Nettowasserstrom vor. Die L_p -Werte werden bei diesem Verfahren also in demselben Maße zu hoch berechnet, in dem gelöste Teilchen in das Lumen einströmen. Wir bestimmten deshalb als Maß für den Nettowassereinstrom den Anstieg der Inulinkonzentration. Daraus wurde jene Fraktion des osmotischen Angleichs berechnet, die dem tatsächlichen transtubulären Nettowasserstrom entspricht. Der Einstrom gelöster Teilchen in das Tubuluslumen bedingt eine Abnahme des transtubulären osmotischen Gradienten. Diese Abnahme bleibt bei dem Inulin-Verfahren unberücksichtigt. Bei korrigiertem osmotischen Angleich ist daher der osmotische Gradient zu groß eingesetzt.

Die nach der Inulin-Methode bestimmte Wasserpermeabilität muß daher einen zu kleinen Wert ergeben (Tab. 10). Die Abb. 3 (kryoskopische Methode) und die Abb. 4 (Inulin-Methode) demonstrieren die Unterschiede beider Verfahren: entsprechende Regressionsgeraden verlaufen in Abb. 4 flacher als in Abb. 3.

Der tatsächliche Wert der Wasserpermeabilität liegt zwischen den beiden experimentell bestimmten Extremwerten. Die Kenntnis des tatsächlichen L_p -Wertes ist jedoch für die vorliegende Fragestellung von untergeordneter Bedeutung. Entscheidend ist, daß mit beiden Methoden die folgenden biologischen Aussagen möglich sind:

- 1.) Die Wasserpermeabilität des distalen Konvolutes wird durch den Ausfall der Nebennierenrinden-Hormone signifikant gesteigert.
- 2.) Glucocorticoide normalisieren die gesteigerte Wasserpermeabilität.

Aus den Untersuchungen von Ullrich und Mitarb. (94) ist zu schließen, daß ADH bei antidiuretischen Ratten die Wasserpermeabilität des distalen Tubulus erhöht. Es erhebt sich nun die Frage, ob Adrenalectomie bzw. Glucocorticoids substitution direkt am distalen Tubulusepithel angreift (51, 53, 54, 71) und zu den langsam sich entwickelnden Änderungen der Wasserpermeabilität führt oder ob ADH hier zwischengeschaltet ist (1, 22, 31; Diskussion bei 68). Es liegen zahlreiche Untersuchungen zu der Frage vor, ob ADH nach Nebennierenrindenausfall vermehrt sezerniert wird, seine Ausscheidung aus dem zirkulierenden Blut und sein Abbau in der Leber verlangsamt sind oder eine veränderte Ansprechbarkeit des Tubulusepithels für ADH besteht (Lit. bei 31, 68). Die Ergebnisse sind jedoch so widersprüchlich, daß es sich zur Zeit nicht eindeutig beantworten läßt, ob ADH die vermehrte Wasserpermeabilität nach Nebennierenausfall auslöst.

Dagegen sprechen jedoch einige experimentelle Befunde für eine direkte Wirkung der Glucocorticoide auf die Wasserpermeabilität epithelialer Membranen. So beobachtete Green und Mitarb. (35) an Ratten mit hereditärem Diabetes insipidus, die praktisch keine endogene ADH-Produktion aufweisen (77), nach Adrenalectomie ebenfalls eine verzögerte Wasserausscheidung, die durch Prednisolon wieder verbessert werden konnte. Schließlich gelang es kürzlich Koshikawa (55) an isolierten, steroidverarmten Krötenblasen in vitro sowohl die Diffusions- als auch die Filtrationspermeabilität durch Cortisol zu erniedrigen. Es ist deshalb wahrscheinlich, daß auch die in den vorliegenden Versuchen nachgewiesene Permeabilitätsänderung durch einen direkten Glucocorticoideffekt bedingt ist oder zumindest nicht nur durch eine Änderung der ADH-Ausscheidung bewirkt wird. Das ist anzunehmen, da unsere Untersuchungen an narkotisierten und operierten Ratten durchgeführt wurden, bei denen vermutlich eine maximale ADH-Ausschüttung vorlag. Dies spricht nicht gegen eine zusätzliche Beeinflussung der ADH-Inkretion, wie sie von Ahmed und Mitarb. (1) kürzlich erneut belegt wurde.

Es ist vorgesehen, in künftigen Versuchen die Wasserpermeabilität an adrenaletomierten Ratten mit gleichzeitigem Diabetes insipidus zu messen. Durch die Möglichkeit der wahlweisen ADH- und NNR-Hormonsubstitution eignet sich diese Versuchsanordnung zur Klärung der Frage, inwieweit die Wirkung der beiden Hormone verknüpft ist.

E. Zusammenfassung

Die Ausscheidungskapazität nach exogener Wasserzufuhr und ihre Beeinflussung durch Nebennierenrinden-Steroide wurde bei adrenalectomierten Ratten untersucht. Außerdem wurde die Inulin-Clearance gemessen.

Um die Ursache der bei Nebenniereninsuffizienz auftretenden Hemmung der Wasserdiurese zu analysieren, wurden bei Kontrollratten mit intakten Nebennieren und bei adrenalectomierten Ratten mit einer stark verzögerten Wasserausscheidung proximale und distale Konvolute mit hypotonen Lösungen durchströmt und aus dem kryoskopisch gemessenen osmotischen Angleich die Filtrationspermeabilität (L_p) berechnet (94). Außerdem wurde der Anstieg der Inulinkonzentration in der Perfusionslösung bestimmt und die Wasserpermeabilität (Filtrationspermeabilität (L_p)), wobei ein Maximalwert mit der kryoskopischen Methode und ein Minimalwert mit der Inulin-Methode ermittelt wurden. Durch die Glucocorticoide Cortison (2,5 mg/100 g Körpergewicht · 24 h i.m.) und Dexamethason (0,05 mg/100 g Körpergewicht · 24 h i.m.) ließ sich die Störung wieder rückgängig machen. Im Bereich des proximalen Konvolutes wurde keine Veränderung festgestellt.

Die Untersuchungen bilden eine experimentelle Stütze für die Hypothese einer von ADH unabhängigen Wasserpermeabilitätsänderung unter dem Einfluß von Glucocorticoiden.

F. Literatur

1. AHMED, A. B. J. Increased Plasma Arginine Vasopressin in Clinical Adrenocortical Insufficiency and Its Inhibition by Glucosteroids.
J. Clin. Invest. 46, 111 (1967)
2. BANK, N. and A micropuncture study of the renal concentrating defect of potassium depletion.
H. S. AYNEDJIAN Am. J. Physiol. 206, 1347 (1964)
3. BANK, N. and A micropuncture study of renal bicarbonate and chloride reabsorption in hypokalaemic alkalosis.
H. S. AYNEDJIAN Clin. Sci. 29, 159 (1965)
4. BARGER, A. C., Infusion of aldosterone, 9 α -fluorohydrocortisone and antidiuretic hormone into the renal artery of normal and adrenalectomized unanesthetized dogs: effect on electrolyte and water excretion.
R. D. BERLIN and Endocrinol. 62, 804 (1958)
J. F. TULENKO
5. BAUMANN, K., Unidirektionale Flüsse für Na²⁴, K⁴²,
H. HOLZGREVE, F. Ca⁴⁵, Cl³⁸, Br⁸² und J¹³¹ im proximalen Rattenniere.
KOLB, R. PETERS, Pfl. Arch. ges. Physiol. 289, 77 (1966)
G. RUMRICH und
K. J. ULLRICH
6. BEATTY, C. H., Watertoleranztest for functioning adrenal cortical tissue in the rat.
R. M. BOECK and Am. J. Physiol. 177, 287 (1954)
R. D. PETERSON
7. BONJOUR, J.-Ph. Débit urinaire et filtration glomérulaire chez le rat normal et surrénalectomisé. Helv. Physiol. Acta 24, 24 (1966)
8. BOSS, W. R., Renal function in untreated adrenalectomized rats.
H. J. BIRNIE and Fed. Proc. 8, 13 (1949)
R. GAUNT
9. BOSS, W. R., Renal factors in adrenal cortical control of water metabolism.
H. J. BIRNIE and Endocrinol. 46, 307 (1950)
R. GAUNT
10. BOTT, Ph. Renal excretion of creatinin in Necturus. A reinvestigation by direct analysis of glomerular and tubular fluid for creatinine and inuline.
Am. J. Physiol. 168, 107, (1952)

11. BRISTOL, W. R. and V. A. DRILL Saline hydration and diuresis after adrenalectomy.
Endocrinol. 50, 677 (1952)
12. BRUNNER, F. P., F. C. RECTOR, jr. and D. W. SELDIN The mechanism of the urinary concentrating defect in potassium deficient rats.
Pfl. Arch. ges. Physiol. 290, 202 (1966)
13. BURSTON, R. A. and O. GARROD The variability of the lowered GFR in Addison's disease and panhypopituitarism and the effect of cortisone therapy.
Clin. Sci. 11, 129 (1952)
14. CADE, R. and Th. PERENICH Secretion of aldosterone by rats.
Am. J. Physiol. 208, 1026 (1965)
15. CAPEK, K., G. FUCHS, G. RUMRICH und K. J. ULLRICH Harnstoffpermeabilität der corticalen Tubulusabschnitte von Ratten in Anti-diurese und Wasserdiurese.
Pfl. Arch. ges. Physiol. 290, 237 (1966)
16. CARSTEN, P. M., H. J. MERKER und Th. GÜNTHER Über den Einfluß von Nebennierenrinden-Hormonen auf Fibrillen und Kittsubstanz der Haut.
Zschr. Naturforsch. 16, 679 (1961)
17. CHASIS, H. and H. W. SMITH The excretion of urea in normal man and in subjects with glomerulonephritis.
J. Clin. Invest. 17, 347 (1938)
18. CLAPP, J. R., J. F. WATSON and R. W. BERLINER Osmolality, bicarbonate concentration and water reabsorption in proximal tubule of the dog nephron.
Am. J. Physiol. 205, 273 (1963)
19. COLE, D. F. Effects of Desoxycortisone acetate and Cortisone on the excretion of hypotonic saline by adrenalectomized rats.
J. Endocrin. 11, 261 (1954)
20. CUTLER, R. E., C. R. KLEEMAN, J. KOPLOWITZ, M. H. MAXWELL and J. T. DOWLING Mechanism of impaired water excretion in adrenal and pituitary insufficiency: III. The effect of extracellular or plasma volume expansion or both on impaired diuresis.
J. Clin. Invest. 41, 1524 (1962)
21. DICK, D. A. T. Relation between osmotic and tracer water permeability coefficient.
In: Cell Water. Butterworths, Washington, 1966, p. 103

22. DINGMAN, J. F. and R. DESPOINTES Adrenal steroid inhibition of vasopressin release from the neurohypophysis of normal subjects and patients with Addison's disease.
J. Clin. Invest. 39, 1851 (1960)
23. DULCE, H. J., Th. GÜNTHER und E. SCHÜTTE Studien über den Wasser- und Salzhaushalt.
II. Einfluß von Adrenalectomie auf den Wasser- und Salzhaushalt der Ratte.
Clin. Chim. Acta 3, 423 (1958)
24. FRICK, A., G. RUMRICH, K. J. ULLRICH and W. E. LASSITER Microperfusion study of calcium transport in the proximal tubule of the rat kidney.
Pfl. Arch. ges. Physiol., 286, 109 (1965)
25. FÜHR, J., J. KACZMARCZYK und C.-D. KRÜTTGEN Eine einfache colorimetrische Methode zur Inulin-Bestimmung für Nieren-Clearance-Untersuchungen bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern.
Klin. Wochschr. 33, 729 (1955)
26. GANONG, W. F. and P. J. MULROW Rate of change in sodium and potassium excretion after injection of aldosterone into the aorta and renal artery of the dog.
Am. J. Physiol. 195, 337 (1958)
27. GARROD, O. and R.A. BURSTON The diuretic response to ingested water in Addison's disease and panhypopituitarism and the effect of cortisone thereon.
Clin. Sci. 11, 113 (1952)
28. GAUNT, R. Waterdiuresis and waterintoxication in relation to the adrenal cortex.
Endocrinol. 34, 400 (1944)
29. GAUNT, R., J. H. BIRNIE and W. J. EVERSOLE Adrenal cortex and water metabolism.
Physiol. Rev. 29, 281 (1949)
30. GAUNT, R. The adrenal cortex in salt and water metabolism.
Rec. Progr. Horm. Res. 6, 247 (1951)
31. GAUNT, R. and J. J. CHART Mineralocorticoid action of adrenal cortical hormones.
In: Handb. exp. Pharm., Erg. Werk, Bd. 14, Teil I, S. 514 (1962)

32. GERTZ, K. H. Transtubuläre Natriumchloridflüsse und Permeabilität für Nichtelektrolyte im proximalen und distalen Konvolut der Rattenniere. *Pfl. Arch. ges. Physiol.* 276, 336 (1963)
33. GIEBISCH, G.,
R. M. KLOSE and
E. E. WINDHAGER Micropuncture study of hypertonic sodium chloride loading in the rat. *Am. J. Physiol.* 206, 687 (1964)
34. GLABMAN, S.,
H. S. AYNEDJIAN
and N. BANK Micropuncture study of the effect of acute reductions in glomerular filtration rate on sodium and water reabsorption by the proximal tubules of the rat. *J. Clin. Invest.* 44, 1410 (1965)
35. GREEN, H. H.,
A. R. HARRINGTON
and H. VALTIN Impaired water diuresis in rats with hereditary hypothalamic diabetes insipidus (DI) after adrenalectomy. *Int. Congr. Nephrol. Washington, 1966*, p. 202
36. GROSS, F. and
W. D. DETTBARN Water and salt loading in adrenalectomized dogs treated with cortexone, aldosterone and 9-fluoro-cortisol. *Acta Endocrin. (Kbh.)* 22, 335 (1956)
37. HAYS, H. and
D. R. MATHIESON Studies on water intoxication in adrenalectomized rats and the influence of DCA and epinephrine in waterdiuresis. *Endocrinol.* 37, 147 (1945)
38. HERKEN, H.,
G. SENFT und
J. SCHAPER Die Beteiligung des Vasopressins an der Entstehung des Ödems. *Arch. exp. Path. Pharm.* 230, 284 (1957)
39. HERKEN, H.,
G. SENFT und
H. von STUCKRAD Die Störung der Nierenfunktion nach Einwirkung von Aminonucleosiden. *Naun.-Schm. Arch. exp. Path. Pharm.* 240, 394 (1961)
40. HIERHOLZER, K. Analyse der Natrium-Transportstörung in der Niere adrenaletomierter Ratten. *Untersuchungen am Einzelnephron. Habilitationsschrift Berlin 1964*
41. HIERHOLZER, K.,
M. WIEDERHOLT,
H. HOLZGREVE,
G. GIEBISCH,
R. M. KLOSE und
E. E. WINDHAGER Micropuncture study of renal transtubular concentration gradients of sodium and potassium in adrenalectomized rats. *Pfl. Arch. ges. Physiol.* 285, 193 (1965)

42. HIERHOLZER, K.,
M. WIEDERHOLT und
H. STOLTE Hemmung der Natriumresorption im pro-
ximalen und distalen Konvolut adrenal-
ektomierter Ratten.
Pfl. Arch. ges. Physiol. 291, 43 (1966)
43. HILGER, H. H.,
J. D. KLÜMPER und
K. J. ULLRICH Mikroanalytische Untersuchungen über
die Wasser- und Natriumrückresorption
aus den Sammelrohren der Säugetiere.
Pfl. Arch. ges. Physiol. 266, 57 (1958)
44. HILLS, A. G.,
T. M. CHALMERS,
G. D. WEBSTER and
O. ROSENTHAL Adrenal cortical regulation of the
distribution of water and electroly-
tes in the human body.
J. Clin. Invest. 32, 1236 (1953)
45. HOLLMANN, G.,
G. SENFT und
C. WERNER Tubuläre Wirkungen und renale Elimina-
tion von Spirolactonen.
Naun.-Schm. Arch. exp. Path. Pharm.
247, 419 (1964)
46. HÜBENER, H. J. und
W. H. STAIB Biochemie der Nebennierenrindenhormone.
G. Thieme, Stuttgart 1965
47. KASHGARIAN, M.,
H. STÖCKEL,
C.W. GOTTSCHALK
und K. J. ULLRICH Transtubular electrochemical potenti-
als of sodium and chloride in proximal
and distal renal tubules of rats dur-
ing antidiuresis and waterdiuresis
(Diabetes insipidus).
Pfl. Arch. ges. Physiol. 277, 89 (1963)
48. KENDALL, E. C. The influence of the adrenal cortex
on the metabolism of water and elec-
trolytes.
In: R. S. Harris, K. V. Thimann Ed.:
Vitamines and Hormones 6, 277 (1948),
Academic Press, N.Y. 1948
49. KENNEDY, G.C. The effect of adrenal steroids upon
the secretion of hypotonic urine by
the rat.
J. Endocrin. 20, 365 (1960)
50. KENNEDY, G. C. and
J. D. CRAWFORD A comparison of the effects of adrenal-
ectomy and of Chlorothiazide in expe-
rimental diabetes insipidus.
J. Endocrinol. 22, 77 (1961)
51. KLEEMAN, G. R.,
M. H. MAXWELL and
R. E. ROCKNEY Mechanism of impaired water excretion
in adrenal and pituitary insufficiency.
I. Role of altered glomerular filtra-
tion rate and solute excretion.
J. Clin. Invest. 37, 1799 (1958)

52. KLEEMAN, C. R.,
J. KOPLOWITZ and
M. H. MAXWELL
Acute effect of 6 methylprednisolon
(Medrol) on impaired water excretion
of adrenal and pituitary insufficiency.
Proc. Soc. Biol. Med. 100, 615 (1959)
53. KLEEMAN, C. R.,
J. KOPLOWITZ,
M. H. MAXWELL,
R. CUTLER and
J. T. DOWLING
Mechanism of impaired water excretion
in adrenal and pituitary insufficiency.
II. Interrelationships of adrenal cor-
tical steroids and antidiuretic hormo-
ne in normal subjects and in diabetes
insipidus.
J. Clin. Invest. 39, 1472 (1960)
54. KLEEMAN, C. R.,
J. W. CZACKES and
R. CUTLER
Mechanism of impaired water excretion
in adrenal and pituitary insufficiency.
IV. Antidiuretic hormone in primary
and secondary adrenal insufficiency.
J. Clin. Invest. 43, 1641 (1964)
55. KOSHIKAWA, S. and
F. MARUMO
The effect of steroids on water perme-
ability of toad bladder.
Int. Congr. Nephrol., Washington 1966,
p. 225
56. LASSITER, W. E.,
A. FRICK,
G. RUMRICH and
K. J. ULLRICH
Influence of ionic calcium on the wa-
ter permeability of proximal and dis-
tal tubules in the rat kidney.
Pfl. Arch. ges. Physiol. 285, 90 (1965)
57. LEDERIS, K.
Storage and Release of Neurohypophysial
Hormones: Ultrastructural and Sub-
cellular Studies.
Schering-Symposion "Fortschritte in
der Endocrinologie", Berlin 1967
58. LEVY, M. S.,
M. H. POWER and
E. J. KEPLER
The specificity of the "water test" as
a diagnostic procedure in Addison's
disçase.
J. Clin. Endocrinol. 6, 607 (1949)
59. de LIMA, T. and
M. F. LOCKETT
An investigation of the actions of al-
dosterone on perfused cat kidneys, by
ureteric stop-flow analysis.
Arch. Int. Physiol. Biochem. 71, 83
(1963)
60. LOESCHKE, K.,
K. BAUMANN,
H. RENSCHLER und
K. J. ULLRICH
Differenzierung zwischen aktiver und
passiver Komponente des Glucosetrans-
portes am proximalen Konvolut der Rat-
teniere.
Pfl. Arch. ges. Physiol. 294, 21 (1967)

61. LOTSPEICH, W. D. The effect of adrenalectomy on the renal tubular reabsorption of water in the rat.
Endocrinol. 44, 314 (1949)
62. MALNIC, G.,
R. M. KLOSE and
G. GIEBISCH Micropuncture study of renal potassium excretion in the rat.
Am. J. Physiol. 206, 674 (1964)
63. MÜLLER, P. Experiments on current flow and ionic movements in single myelinated nerve fibres.
Exp. Cell. Res. Suppl. 5, 118 (1958)
64. PAGANELLI, C. V.
and A. K. SOLOMON The Rate of Exchange of Tritiated Water Across the Human Red Cell Membrane.
J. Gen. Physiol. 41, 259 (1957)
65. PETERS, G. Glomeruläre Clearancen, p-Aminohippursäure-Clearance und Diurese bei verschiedenen Diureseformen der nicht nar-kotisierten Ratte,
Naun.-Schm. Arch. exp. Path. Pharm. 235, 113 (1959)
66. PETERS, G. Der Einfluß von Nebennierenrindenhormonen auf die renale Wasser- und Elektrolytausscheidung bei adrena-lektomierten und normalen Ratten nach Gabe von Wasser oder isotonischer NaCl-Lösung und im Durst.
Naun.-Schm. Arch. exp. Path. Pharm. 235, 155 (1959)
67. PETERS, G. Die Verteilung von Wasser und Elektrolyten im Organismus normaler und adrena-lektomierter unbehandelter oder mit Nebennierenrinden-hormonen behandelter Ratten und ihre Beeinflussung durch orale Wassergaben.
Naun.-Schm. Arch. exp. Path. Pharm. 237, 119 (1959)
68. PETERS, G. Nebennierenrinden-Inkretion und Wasser-Elektrolyt-Haushalt.
VEB G. Thieme Verlag, Leipzig 1960
69. PETERS, G.,
H. BRUNNER and
F. GROSS Isotonic saline diuresis and urinary concentrating ability in renal hyper-tensive rats.
Nephron 1, 295 (1964)

70. PETERS, R.,
K. BAUMANN und
H. OELERT Diffusion von Wasser im proximalen
und distalen Konvolut der Rattenniere.
Pfl. Arch. ges. Physiol. 294, 20 (1967)
71. RAISZ, L. G.,
W. F. McNEELY,
L. SAXON and
J. D. ROSENBAUM The effects of cortisone and hydro-
cortisone on water diuresis and renal
function in man.
J. Clin. Invest. 36, 767 (1957)
72. RAMSAY, J. A. and
R. H. J. BROWN Simplified Apparatus and Procedure
for Freezing-Point Determinations
upon Small Volumes of Fluid.
J. Sci. Instr. 32, 372 (1955)
73. RENKIN, E. M. und
J. R. PAPPENHEIMER Wasserdurchlässigkeit und Permeabili-
tät der Kapillarwände.
Ergeb. Physiol. 49, 59 (1957)
74. RIGLER, R. "Water intoxication" und Wasserdiure-
se bei Nebennierenrinden-insuffizienz;
die Bedeutung der Nebenniere für die
Osmoregulation.
Klin. Wochr. 14/I, 227 (1935)
75. ROBINSON, F. J.,
M. H. POWER and
E. J. KEPLER Two new procedures to assist in the
recognition and exclusion of Addison's
disease.
Proc. St. M. Mayo Clin. 16, 577 (1941)
76. ROEMMELT, J. C.,
O. W. SARTORIUS
and R. F. PITTS Excretion and reabsorption of sodium
and water in the adrenalectomized dog.
Am. J. Physiol. 159, 124 (1949)
77. SAWYER, W. H. and
H. VALTIN Inhibition of Vasopressin Antidiuresis
by Extracts of Pituitaries from Rats
with Hereditary Hypothalamic Diabetes
Insipidus and by Oxytocin.
Endocrinol. 76, 999 (1965)
78. SCHÜTTE, E. Normale Physiologie des Wasser- und
Elektrolythaushaltes.
Gastroenterologica 90, Nr. 3 - 5, 133
(1958)
79. SCHÜTTE, E.,
Th. GÜNTHER und
H. J. DULCE Studien über den Wasser- und Salzhaus-
halt.
III. Der Wasser- und Salzhaushalt ad-
renalektomierter Ratten bei Kochsalz-
belastung.
Clin. Chim. Acta 3, 557 (1958)
80. SENFT, G. Qualitative und quantitative Beziehun-
gen zwischen Nebennierenrinde und Neu-
rohypophyse bei der Regulation des
Wasser- und Salzhaushaltes.
Arch. exp. Path. Pharm. 232, 256 (1957)

81. SHANNON, J. A. Glomerular filtration and urea excretion in relation to urine flow in the dog.
Am. J. Physiol. 117, 206 (1936)
82. SHIPLEY, R. A. The cause of abnormal retention of ingested water in adrenalectomized rats.
Endocrinol. 36, 118 (1945)
83. SILVETTE, H. and S. W. BRITTON Effects of adrenalectomy and cortico-adrenal extract on the renal excretion and tissue fluid.
Am. J. Physiol. 104, 399 (1933)
84. SILVETTE, H. and S. W. BRITTON Renal function in the opossum and the mechanism of cortico-adrenal and post-pituitary action.
Am. J. Physiol. 123, 630 (1938)
85. SINGER, B. Further studies on the secretion of aldosterone by the rat adrenal gland.
J. Endocrin. 19, 310 (1960)
86. SINGER, B. and M. P. STACK-DUNNE The secretion of aldosterone and corticosterone by the rat adrenal.
J. Endocrin. 12, 130 (1955)
87. SONNENBERG, H. Transportkinetik einiger schwacher organischer Säuren im proximalen Konvolut der Rattenniere.
Inaugural-Dissertation, Berlin 1964
88. SONNENBERG, H., P. DEETJEN und W. HAMPEL Methode zur Durchströmung einzelner Nephronabschnitte.
Pfl. Arch. ges. Physiol. 278, 669 (1964)
89. SONNENBLICK, E. H., P. J. CANNON and J. H. LARAGE The nature of the action of intravenous aldosterone: evidence for a role of the hormone in urinary dilution.
J. Clin. Invest. 40, 903 (1961)
90. STEINHAUSEN, M., I. IRAVANI, G. E. SCHUBERT und R. TAUGNER Auflichtmikroskopie und Histologie der Tubulusdimensionen bei verschiedenen Diuresezuständen.
Virchows Arch. path. Anat. 336, 503 (1963)
91. THOENES, W. und K. HIERHOLZER Intravitalfixierung von Harnkanälchen an der Rattenniere.
In: Normale und pathologische Funktionen des Nierentubulus.
3. Symposium der Ges. f. Nephrologie (1964), S. 309
Hrsg. K. J. ULLRICH u. K. HIERHOLZER
Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart

92. THURAU, K.,
P. DEETJEN und
K. KRAMER Hämodynamik des Nierenmarks.
II. Mitteilung.
Pfl. Arch. ges. Physiol. 270, 270 (1960)
93. THURAU, K. und
P. DEETJEN Kinematographische Untersuchungen am
Warmblüternephron.
Nachr. Akad. Wissensch. Göttingen 2,
27 (1961)
94. ULLRICH, K. J.,
G. RUMRICH und
G. FUCHS Wasserpermeabilität und transtubulä-
rer Wasserfluß corticaler Nephronab-
schnitte bei verschiedenen Diurese-
zuständen.
Pfl. Arch. ges. Physiol. 280, 99 (1964)
95. ULLRICH, K. J. Analysis of renal function by micro-
techniques.
Proc. XXIIIrd Int. Congr. Physiol. Sci.,
Tokyo 1965,
Excerpta Medica Int. Congr. Ser. 87,
53 (1965)
96. ULLRICH, K. J. Renal Transport of Sodium.
Int. Congr. Nephrol., Washington 1966,
p. 21
97. ULLRICH, K. J.,
K. BAUMANN,
K. LOESCHKE,
G. RUMRICH und
H. STOLTE Micropuncture experiments with salure-
tic sulfonamides.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 139, 416 (1966)
98. WIEDERHOLT, M. Mikropunktionsuntersuchungen am proxi-
malen und distalen Konvolut der Rat-
teniere über den Einfluß von Actiono-
mycin D auf den mineralocorticoidab-
hängigen Na-Transport.
Pfl. Arch. ges. Physiol. 292, 334 (1966)
99. WIEDERHOLT, M.,
H. STOLTE,
J. P. BRECHT und
K. HIERHOLZER Mikropunktionsuntersuchungen über den
Einfluß von Aldosteron, Cortison und
Dexamethason auf die renale Natriumre-
sorption adrenaletomierter Ratten.
Pfl. Arch. ges. Physiol. 292, 316 (1966)
100. WIEDERHOLT, M. und
B. WIEDERHOLT Wirkung eines synthetischen Cortico-
steroids (Dexamethason) auf die Was-
serpermeabilität des distalen Konvo-
lutes adrenaletomierter Ratten.
Pfl. Arch. ges. Physiol. 294, 30 (1967)
101. WINDHAGER, E. E.
and G. GIEBISCH Micropuncture study of renal tubular
transfer of sodium chloride in the rat.
Am. J. Physiol. 200, 581 (1961)

102. WIRZ, H. Untersuchungen über die Nierenfunktion bei adrenaletomierten Katzen. *Helv. Physiol. Acta* 2, 589 (1945)
103. WIRZ, H. Der osmotische Druck in den corticalen Tubuli der Rattenniere. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 14, 353 (1956)
104. YOUNG, J. A. and E. SCHÖGEL Micropuncture investigation of sodium and potassium excretion in rat submaxillary saliva. *Pfl. Arch. ges. Physiol.* 291, 85 (1966)

Mein Dank gilt den Direktoren des Physiologischen Instituts Herrn Professor Dr.med. K.J.Ullrich und Herrn Professor Dr.med. O.H.Gauer, an deren Institut ich die Experimente dieser Arbeit durchführen durfte.

Herrn Privatdozent Dr.med. K.Hierholzer möchte ich für die Überlassung des Themas und die stets freundlich gewährte Anleitung herzlich danken.

Herrn Dr.med.H.Stolte und Herrn Dr.med.M.Wiederholt sowie den medizinisch-technischen Assistentinnen Fräulein B. Braatz und Fräulein S. Kappla bin ich zu großen Dank verpflichtet für ihre Hilfe bei den Mikropunktionsuntersuchungen.

Lebenslauf.

Als Sohn des Apothekers Erwin Brecht und dessen Ehefrau Ingeborg, geborene Puchowski, wurde ich am 7. Mai 1940 in Malchow in Mecklenburg geboren.

Von 1946 bis 1948 besuchte ich die dortige Volksschule. Nach weiterem Besuch der Volks- und Oberschule in Karlsruhe legte ich 1960 am mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig des Helmholtz-Gymnasiums die Reifeprüfung ab.

Das Medizinstudium begann ich im WS 1960/61 an der Freiburger Universität. Nach bestandenen Vorphysikum setzte ich mein Studium an der Freien Universität Berlin fort. Dort bestand ich 1963 das Physikum und im September 1967 das medizinische Staatsexamen. Seit 1964 arbeitete ich als Doktorand am Physiologischen Institut der Freien Universität Berlin (Direktor: Prof. med. K. J. Ullrich). Am 1. November 1967 werde ich die Pflichtassistentenzeit beginnen.

